

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF AUGMENTIN OG TILKNYTTEDE NAVNE (SE BILAG I)

Augmentin er et velgennemprøvet og almindeligt anvendt antibakterielt kombinationsprodukt, der består af semisyntetisk antibiotisk amoxicillin (som amoxicillin trihydrat) og β -lactamase-hæmmeren clavulansyre (som kaliumsalt). Amoxicillin/clavulansyre blev oprindeligt udviklet for at opfylde behovet for et oralt bredspektret antibiotikum, der omfattede β -lactamase-producerende patogener. Orale formuleringer af Augmentin har været tilgængelige siden 1981 og intravenøs formulering siden 1984. Gennem årene har amoxicillin-clavulansyre-forholdet varieret for at afspejle ordinationsbehov, forbedre doseringen og som svar på anbefalinger for behandlingen af mere alvorlige infektioner eller infektioner, der skyldes resistente organismer. Amoxicillin virker ved at hæmme det transpeptidase enzym, der forårsager tværbindende peptidoglycan i bakteriecellevæggen, svækker cellevæggen og får cellerne til at hæve og briste. Da amoxicillin hurtigt hydrolyseres af β -lactamase, indeholder Augmentin også β -lactamase-hæmmeren, clavulansyre, som beskytter amoxicillin mod nedbrydning og udvider dets antibakterielle spektrum til mange bakterier, der normalt er resistente mod penicilliner og cefalosporiner.

En lang række forskellige pakningsstørrelser med Augmentin med et stigende amoxicillin-clavulansyre-forhold er godkendt til oral (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 og 16:1) og parenteral (5:1 og 10:1) anvendelse hos voksne og børn. Alle EU-godkendelser er opnået via national registrering, hvilket har ført til en række forskelle i produktinformationen, især i indikations- og doseringspunkterne, og der blev derfor foretaget en indbringelse for at løse afvigelserne blandt de nationalt autoriserede produktresuméer og derved harmonisere produktresuméerne i EU. Indehaveren af markedsføringstilladelsen drøftede og vurderede en række indikationer i lyset af MAH Global Data Sheets (GDS), offentliggjorte data, litteratur, relevante undersøgelser og aktuel klinisk praksis. Risk/benefit-vurderingen for den række formuleringer, der er godkendt i de forskellige medlemslande, blev udført med henvisning til eksisterende resistensmønstre i de medlemslande, hvor produktet markedsføres. Risk/benefit-vurderingen udført af CHMP omfattede ikke brugen af disse produkter på andre markeder, hvor der kan være andre resistensmønstre.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav nogle forklaringer på de forskellige formuleringer grupperet i overensstemmelse med amoxicillin/clavulansyre-forholdet, uanset styrke og lægemiddelform inden for hver af disse forholdsgrupperinger. For punkt 4.1 og 4.2 i produktresuméet drøftes den foreslåede tekst for formuleringer med det samme amoxicillin/clavulansyre-forhold i sekvens med det laveste forhold 2:1 først via det højeste orale forhold 16:1 til det intravenøse (IV) forhold 10:1. For andre punkter i produktresuméet og indlægssedlen kan den foreslåede tekst anvendes til alle formuleringer uanset forholdet, medmindre andet tydeligt fremgår. Evalueringen påviste uafklarede spørgsmål, som skal undersøges af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

2.1 Kritisk vurdering

Punkt 4.1 –Terapeutiske indikationer

Før harmonisering ved procedurestarten var indikationerne for de forskellige forhold grupperet på følgende måde:

- Orale pakningsstørrelser med lavere forhold (2:1, 4:1, og 7:1), bredt autoriseret for det samme sæt indikationer.
- To intravenøse forhold (5:1 og 10:1), autoriseret for det samme sæt indikationer.
- Augmentin ES (Ekstra styrke) og depotformulering (SR), udviklet til at opfylde specifikke kliniske behov i forbindelse med forekomsten af resistente patogener. Dette sæt indikationer adskiller sig fra sættet for formuleringer med lavere forhold.
- Formuleringer med forholdet 8:1, til almindelig brug hos personer med normal nyrefunktion, er kun godkendt i Frankrig og forbundet med deres egne sæt indikationer.

TERAPEUTISKE INDIKATIONER, DER ER ALMINDELIGE FOR FLERE AUGMENTIN-FORHOLD:

Tonsillitis

Indehaveren af markedsføringstilladelsen erkendte, at Augmentin ikke er det første valg af lægemiddel til behandling af akut streptokok-tonsillitis, men det anbefales dog som et muligt alternativ til behandlingen af patienter, der har recidiverende tilfælde af streptokok-tonsillitis, da Augmentin har vist sig at give høje rater af eradikation af streptokokker fra næsesvælgrummet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var derfor af den opfattelse, at Augmentin er en effektiv behandling til recidiverende tonsillitis, da det er effektivt og almindeligt anvendt mod infektioner i de øvre luftveje generelt og er virksomt mod grampositive og gramnegative kokker og anaerobe. Derudover beskytter clavulansyre amoxicillin mod inaktivering i tilfælde, hvor infektioner kan være polymikrobielle, eller når β -lactamase-producerende ikke-patogener kan være til stede. CHMP bemærkede, at tonsillitis/pharyngitis og ukompliceret sinusitis ofte er virale som udgangspunkt, og når den mest almindelige patogen på grund af bakterier er *S. pyogenes*, som altid er følsomme over for penicillin, kan det behandles med amoxicillin alene eller med penicillin. Behandling af recidiverende tonsillitis med Augmentin er baseret på den antagelse, at betalactamaser af andre bakterier i mundhulen udskiller deres betalactamase i miljøet og derved inaktiverer ubeskyttede penicilliner. CHMP vedtog, at den tilgængelige dokumentation for denne indikation ikke er tilstrækkelig, medmindre den understøttes af kliniske data og slettede denne indikation for alle formuleringer.

Septikæmi

CHMP anmodede om tilbagekaldelse af septikæmi-indikationen generelt, da fokus på septikæmi skal behandles tilstrækkeligt, og denne indikation derfor ikke kan accepteres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede i at tilbagekalde septikæmi-indikationen fra alle orale og parentale formuleringer i produktresuméer.

TERAPEUTISKE INDIKATIONER, DER ER ALMINDELIGE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 2:1, 4:1, 7:1 OG 8:1(ORAL)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog de samme indikationer for forholdene 2:1, 4:1, 7:1 og 8:1, og disse drøftes i fællesskab. Ækvivalensen i de forskellige dosisregimer er blevet bekræftet af randomiserede kliniske undersøgelser hos voksne i tilfælde med flere samfundserhvervede infektioner og hos pædiatriske patienter.

Urogenitale infektioner

CHMP konkluderede, at denne generelle indikation ikke kan accepteres, da hverken amoxicillin/clavulansyre eller amoxicillin for øjeblikket angives som behandling for sygdomme forårsaget af *N. gonorrhoeae*. Efter vurdering af svarene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen vedtog CHMP, at Augmentin er et passende lægemiddel mod de påståede indikationer cystitis og pyelonefritis. Selvom mange patogener, der er vigtige for urinvejsinfektioner, udviser resistensrater på > 10 % mod Augmentin, anses det for at være et passende alternativ, da alle antimikrobielle midler med denne indikation deler problemet, og valget af middel afhænger af patienten og den epidemiologiske situation. CHMP vedtog indikationerne "*Cystitis*" og "*Pyelonefritis*".

Intraabdominal sepsis

Amoxicillin/clavulansyre anbefales ikke til intraabdominal sepsis. Empirisk antibakteriel terapi skal give en bredspektret dækning af både aerobe og anaerobe patogener. Augmentin har den passende farmakokinetiske/farmakodynamiske profil til at forudsige klinisk virkning mod grampositive og mange gramnegative patogener, herunder anaerobe patogener, og trænger godt ind i bughinden. Disse egenskaber gør det til et passende antibiotikum for intraabdominale infektioner. CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens data og begrundelse, især den polymikrobielle art af intraabdominale infektioner og den nylige brug af Augmentin i kontrollerede undersøgelser understøtter brugen af Augmentin til både indledende empirisk intravenøs behandling og fortsat oral behandling efter overgang fra intravenøs behandling. Dette understøttes yderligere af flere

vejledningsdokumenter, og CHMP vedtog indikationen "*Intraabdominale infektioner*" for intravenøse Augmentin-formuleringer.

Øvre luftvejsinfektioner

CHMP bemærkede de kliniske undersøgelser, der sammenligner virkningen af de forskellige dosisregimer af amoxicillin/clavulansyre i recidiverende tonsillitis, og at en række nationale vejledninger anbefaler Augmentin eller penicillin + betalactamase-hæmmer som førstevalgsbehandling for akut mellemørebetændelse (AOM), som regel en bakteriel superinfektion, med purulent eller mikropurulent mellemørevæske. Hos voksne er AOM sjælden, men de bakterier, der er involveret, er de samme som hos børn, og de terapeutiske valg adskiller sig ikke. En anbefalet terapi er amoxicillin/clavulansyre, især hvis ingen bakteriologiske markører er tilgængelige. For infektioner ud over akut mellemørebetændelse anbefales antibiotikabehandling som regel ikke. Alt i alt er indikationen veldokumenteret, og CHMP konkluderede, at indikationen skal begrænses til "*akut mellemørebetændelse*".

Nedre luftvejsinfektioner og akut bronkitis

Ifølge retningslinjerne skal antibiotisk behandling overvejes hos patienter med LRTI i følgende situationer: formodet eller fastslået pneumoni, forværringer af kronisk obstruktiv lungesygdom, patienter > 75 år og feber, hjertesvigt, diabetes mellitus og alvorlig neurologisk forstyrrelse. Disse indikationer er godkendt i alle EU-lande, og Augmentin er accepteret som en effektiv behandling i flere nationale retningslinjer. For akut bronkitis hos børn angiver retningslinjerne, at hos en gennemsnitspatient med ukompliceret LRTI, som behandles af en praktiserende læge og ikke har formodet pneumoni, har antibiotisk behandling ikke vist nogen fordele sammenlignet med placebo. En Cochrane-gennemgang konkluderede, at antibiotisk behandling hos patienter med akut bronkitis havde en beskedent gavnlig virkning, der ikke opvejede bivirkningerne af behandlingen. CHMP vurderede, at de fleste tilfælde af akut bronkitis er af viral ætiologi, og det systematiske behov for antibiotisk behandling er tvivlsomt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede i at tilbagekalde indikationen akut bronkitis, da formuleringen "*Akut forværret kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)*" afspejler indikationen mere passende.

Infektioner i hud og underliggende væv

CHMP bemærkede, at amoxicillin/clavulansyre er blevet evalueret ved ukomplicerede infektioner i hud og underliggende væv, herunder tilstande som f.eks. sårinfektioner, bylder, cellulitis, furunkulose og impetigo. Forskellige sammenlignende og ikke-sammenlignende undersøgelser er udarbejdet for SSTI'er, der omfatter voksne og børn. Med hensyn til cellulitis vurderede CHMP, at behandling af det typiske tilfælde af erysipelas eller cellulitis skal omfatte et antibiotisk middel mod streptokokker, og fandt derfor frem til, at amoxicillin/clavulansyre kan være et alternativ ved behandling af ukompliceret SSTI. Ved dyrebid afhænger indgivelsen af oral eller parenteral antibiotika af dybden og alvorligheden af såret og af den tid, der er gået, siden biddet fandt sted. CHMP er enig i, at amoxicillin/clavulansyre er almindeligt anvendt som førstevalgsbehandling ved dyrebid og har derfor vedtaget følgende ordlyd: "*Infektioner i hud og underliggende væv, især cellulitis, dyrebid og alvorlig tandabsces med spredning af cellulitis*".

Knogle- og ledinfektioner

Knogleinfektioner repræsenterer en diagnostisk eller terapeutisk udfordring, da mange eksogene og endogene faktorer bidrager til frembruddet af knogle-/ledinfektioner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte ikke nogen data, der understøttede denne indikation, men foreslog at reklassificere denne indikation som osteomyelitis ved at give en omfattende begrundelse sammen med en diskussion om farmakokinetik/farmakodynamik. Der blev opgivet data om nogle få hundrede patienter og en opsummering af de kliniske data til understøttelse af behandlingen af osteomyelitis. Sikkerhedsdata indikerer, at forlænget indgivelse ikke øger incidensen og sværhedsgraden af bivirkninger sammenlignet med kortere behandling. Der er ingen konsensus om den passende varighed af behandlingen, da andre faktorer, som f.eks. omfanget af infektionen, typen af patogen, klinisk reaktion og tilstedeværelsen af underliggende risikofaktorer, er vigtige i overvejelserne, men de nuværende produktresuméer viser kun, at patienter i udvidet behandling over 14 dage skal overvåges nøje. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at Augmentin-behandling for osteomyelitis skal indledes parenteralt efterfulgt af en overgang til oral behandling.

Augmentin anses for at være passende til behandling af osteomyelitis, da det har passende farmakokinetiske/farmakodynamiske egenskaber, virker effektivt mod MSSA, gramnegative (modtagelige isolater) og også anaerobisk dækning for polymikrobielle infektioner. De intravenøse og orale formuleringer gør det lettere at skifte eller finde rækkefølgen i behandling fra indledende intravenøs behandling til efterfølgende oral behandling. CHMP anerkendte argumenterne og var enig i, at Augmentin er passende for denne indikation. CHMP har vedtaget følgende indikation:

“Knogle- og ledinfektioner, særligt osteomyelitis.”

Diskussionen fokuserede også på behandlingens varighed, og CHMP vedtog at ændre punkt 4.2 i produktresuméet. CHMP vedtog følgende ordlyd:

”Behandlingsvarigheden afhænger af patientens respons. Nogle infektioner (f.eks. osteomyelitis) kræver længere behandlingsperioder. Behandlingen må ikke forlænges mere end 14 dage uden gennemgang. Se også punkt 4.4 vedrørende forlænget behandling.”

TERAPEUTISKE INDIKATIONER FOR AUGMENTIN-FORHOLD 2:1 (ORAL)

Forholdet 2:1 er blevet et veletableret doseringsregimen i mange lande og har været underlagt en lang række kliniske undersøgelser, mange udført af uafhængige forskningsgrupper og personer. Dataene er hovedsageligt fra den omfattende offentliggjorte litteratur og omfatter sammenlignende data med andre antibakterielle midler i en række infektionstilfælde, hvor Augmentin er indiceret. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav en gennemgang af de nuværende godkendte indikationer og drøftede hver gruppe indikationer med henvisning til klinisk udvikling, undersøgelser og vejledninger. De vigtigste indikationer, der blev drøftet for Augmentin-forholdet 2:1, omfattede urogenitale infektioner, RTI og SSTI. Indehaveren af markedsføringstilladelsen drøftede også farmakokinetik/farmakodynamik i forholdet 2:1 og angav, at tiden over den mindste hæmmende koncentration ($T > MIC$) afgør virkningen for β -lactamantibiotika.

CHMP vurderede indikationerne for forholdet 2:1 i lyset af det stigende resistensspektrum i det sygdomsfremkaldende middel og risikoen ved underdosering i behandlingen af bakterier med højere MIC-værdier og resistensudvikling. Udviklingsmønstret i stammer, der ikke er følsomme over for penicillin, og de nuværende rater af resistens varierer i Europa, og resistensraterne har også ændret sig gennem tiden. Samtidig skal der også tages højde for antallet af intermediære penicillinfølsomme stammer, hvilket skaber et behov for høje koncentrationer af amoxicillin. Derimod har niveauet af PRSP'er i nogle lande ikke ændret sig gennem tiden, hvor de ikke-følsomme tendenser i *S. pneumoniae* fra samfundserhvervede luftvejsinfektioner og fra bakteriemier ikke viste tegn på en stigning i ufølsomheden gennem tiden. Dette tyder på, at den lavere dosis amoxicillin, som anvendes i nogle nuværende godkendte regimer, er passende. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at de farmakokinetiske/farmakodynamiske data understøtter den fortsatte brug af 2:1 oral formulering, og at det fortsat er aktivt for mange patogener.

I et forslag om en række harmoniserede indikationer, der behandles ved hjælp af forholdene 2:1 og 4:1, har indehaveren af markedsføringstilladelsen vurderet kliniske data, $T > MIC$ -værdier, lokale og nationale vejledninger og publikationer i tidsskrifter med peer-review. De forskellige forhold giver den ordinerende læge et valg ved behandling af infektioner afhængigt af typen af infektion, relevante patientfaktorer og også lokale eller regionale følsomheder i mulige patogener. Tiden over den mindste hæmmende koncentration ($T > MIC$) er en af de vigtigste determinanter for virkningen af β -lactam antibiotika. Dette er påvist i *in vitro*-undersøgelser, *in vivo* i flere dyremodeller, og det er bekræftet i data fra kliniske undersøgelser. Resistensen over for amoxicillin i *S. pneumoniae* er på nuværende tidspunkt lav i en række medlemsstater, med hovedparten for MICs $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. PK/PD-analyser forudsiger, at den orale 2:1 formulering af Augmentin (250/125 mg) TID vil opnå maksimal eradikation af *S. pneumoniae*-stammer med amoxicillin eller amoxicillin/clavulansyre MIC'er på $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, hvor forholdet 4:1 (500/125 mg) TID vil være effektivt mod stammer med MIC'er på $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. De publicerede amoxicillin PK/PD-data understøtter derfor fortsat effektivitet mod mange patogener ved 250/125 mg (2:1) TID og 500/125 mg (4:1) TID for orale formuleringer af Augmentin.

Derudover skal der kun en lille koncentration af clavulansyre (0,12 mg/l) til for at gendanne disse isolaters følsomhed over for amoxicillin. Enkelt dosis af clavulansyre (125 mg) for 2:1- og 4:1-formuleringer er den samme som for andre orale formuleringer af Augmentin, da denne koncentration er tilstrækkelig til at hæmme de pågældende β -lactamaser. Den daglige dosis af clavulansyre vil derfor afhænge af frekvensen af indgivelsen og ikke formuleringen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at alle tilgængelige videnskabelige beviser, kliniske data, T>MIC-værdier, retningslinjer og publikationer viser, at Augmentin i forholdene 2:1 og 4:1 er effektivt inden for en lang række indikationer og giver den relevante kliniske beskyttelse mod de vigtigste patogener, der har med disse infektioner at gøre. Tilgængeligheden af forholdet 2:1 er fortsat et værdifuldt bredspektret antibiotikum, der giver klinikere mulighed for at behandle en række forskellige bakterieinfektioner hos voksne og pædiatriske patienter, særligt i områder med lave resistensniveauer, hvor målorganismerne fortsat er følsomme over for et sådant forhold. På samme måde er 4:1 forholdet en veletableret regimen, der udgør en værdifuld behandlingsmulighed for behandling af mild til moderat samt også flere alvorlige infektioner, i områder, hvor resistente bakterier ikke er en alvorlig bekymring.

CHMP vurderede, at på grund af de kendte bivirkninger ved clavulansyre og PK/PD-profilen for denne β -lactamasehæmmer bør en dosis på 125 mg tre gange dagligt ikke overskrides. Den maksimale daglige dosis af amoxicillin til indgivelse i forholdet 2:1 er 750 mg. Ud fra oplysningerne er denne daglige dosis kun egnet til patogener med en MIC₉₀ på ≤ 1 μ g/ml, dvs. patogener, hvor tid over MIC er ≥ 40 %. Forholdet på 2:1 er derfor passende for områder, der i øjeblikket har store problemer med penicillinfølsomme pneumokokker. CHMP udtrykte bekymring over de potentielle fremtidige DCP/MRP-procedurer, hvor medlemsstater, hvor forholdet 2:1 ikke er tilgængeligt, og hvor der er problemer med penicillinfølsomme pneumokokker, kan blive bedt om at godkende disse. For at komme denne situation i forkøbet fastlagde CHMP, at:

*“Ikke alle de mulige pakningsstørrelser med Augmentin er passende til brug i alle EU-lande. Valget af pakningsstørrelser, der anvendes i en EU-medlemsstat, skal være skræddersyet til forekomsten af bestemte typer resistente bakterier, hvilket varierer meget mellem EU-landene og uundgåeligt vil ændres med tiden. Enhver fremtidig ansøgning om markedsføringstilladelse for Augmentin-pakningsstørrelser skal derfor understøttes af en redegørelse for egnetheden af disse specifikke pakninger til de valgte berørte medlemsstater. Der skal især foreligge en redegørelse for forekomsten af penicillinfølsomme pneumokokker i de berørte medlemsstater samt af effektiviteten af den dosis af amoxicillin, der indgives ved de mulige pakninger ifm. med behandlingen af disse organismer. Tabletterne på 250/125 mg er f.eks. ikke egnede til brug i alle EU-medlemsstater, hvor der almindeligvis forekommer penicillinfølsomme eller -resistente *Streptococcus pneumoniae*. Dette skyldes, at den daglige dosis, der indgives af amoxicillin med denne pakningsstørrelse (750 mg), er utilstrækkelig til behandling af disse bakterier. Det anbefales samtidig ikke at øge den daglige dosis af amoxicillin ved fordobling af antallet af 250/125 mg tabletter, der gives dagligt, da dette ville resultere i indgivelsen af unødvendigt høje doser af clavulansyre. Der skal derfor vælges en anden Augmentin-pakningsstørrelse”.*

CHMP overvejede også redegørelsen for de almindelige indikationer for forholdene 2:1, 4:1, 7:1 og 8:1, og CHMP godkendte og vedtog følgende harmoniserede ordlyd for de harmoniserede produktresuméer:

- Akut bakteriel bihulebetændelse (tilstrækkeligt diagnosticeret)
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Cellulitis
- Dyrebid
- Alvorlige tandabscesser med spredning af cellulitis.

TERAPEUTISKE INDIKATIONER FOR AUGMENTIN-FORHOLD 4:1 (ORAL)

Til dato har forholdet 4:1 været tilgængeligt i det meste af Europa, og godkendelse af TID-dosen i 1984 blev underbygget af kliniske undersøgelser af pædiatriske og voksne patienter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har angivet de aktuelt godkendte indikationer og særligt redegjort for

indikationerne ved urogenitale infektioner, abdominale infektioner, luftvejsinfektioner og infektioner i hud og underliggende væv (SSTI) under henvisning til talrige kliniske undersøgelser og retningslinjer, der anbefaler brugen af forholdet 4:1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at behandlingen med Augmentin 4:1 understøttes for de relevante indikationer og giver patienter og ordinerende læger en værdifuld behandlingsmulighed ved milde til moderate samt alvorligere infektioner i områder, hvor resistente bakterier ikke er en alvorlig bekymring. Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde for de argumenter, der blev fremlagt for forholdet 2:1, i betragtning af at forholdet 4:1 med oral formulering var aktivt for mange patogener, og at brugen af dette er berettiget.

CHMP var enig i den hovedkonklusion, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, selvom nye studier, der sammenligner virkningen af forholdene 4:1 og 8:1, viste tydelig inferioritet for forholdet 4:1, når bakterier med højere MIC-værdier var den sygdomsfremkaldende agent. For de allerede omtalte indikationer for forholdet 2:1 er den eneste forskel en øget amoxicillin-dosis på 0,5 g TID (voksne). Denne øgede amoxicillin-dosis gør tydeligt dette forhold bedre egnet end forholdet 2:1, og dette forhold kunne være egnet til visse indikationer, i det mindste i nogle områder. Det største problem er de store regionale og endda lokale forskelle inden for Europa og inden for de enkelte lande. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en generel diskussion om begrundelsen for brug af Augmentin 2:1 og 4:1. Forholdet 4:1 blev yderligere diskuteret af CHMP, der bemærkede, at den maksimale daglige dosis af amoxicillin til indgivelse er 1500 mg. Ud fra de oplysninger, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er denne daglige dosis kun egnet til patogener med en MIC₉₀ på $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, dvs. patogener, hvor den påkrævede tid er over MIC $\geq 40\%$. Forholdet 4:1 anses derfor for at være ineffektivt mod penicillinresistente *S. pneumoniae*.

CHMP overvejede også redegørelsen for de almindelige indikationer for forholdene 2:1, 4:1, 7:1 og 8:1, og CHMP godkendte og vedtog følgende harmoniserede ordlyd for de harmoniserede produktresuméer:

- *Akut bakteriel bihulebetændelse (tilstrækkeligt diagnosticeret)*
- *Akut mellemørebetændelse*
- *Akut forværret kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)*
- *Samfundserhvervet pneumoni*
- *Cystitis*
- *Pyelonefritis*
- *Infektioner i hud og underliggende væv, især cellulitis, dyrebid og alvorlige tandabscesser med spredning af cellulitis.*
- *Knogle- og ledinfektioner, særligt osteomyelitis.*

TERAPEUTISKE INDIKATIONER FOR AUGMENTIN-FORHOLD 7:1 (ORAL)

Forholdet 7:1 er udviklet til BID-dosering for at forbedre anvendeligheden og således for at leve op til de oprindelige TID-regimer med lav dosis som følge af den ubejlighed, der er forbundet med at skulle tage en dosis midt på dagen, og også som følge af, at BID i højere grad er blevet standardregimen end TID. Forholdet blev godkendt i 1990'erne. For suspension til både voksne og pædiatriske patienter skal enkelt dosis af clavulansyre forblive uændret, men gives nu BID i stedet for TID. Dette er stadig nok til beskyttelse af amoxicillin mod virkningen af beta-lactamaser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har angivet de aktuelt godkendte indikationer og særligt redegjort for indikationerne ved infektioner i hud og underliggende væv (SSTI), recidiverende tonsillitis, mellemørebetændelse, bihulebetændelse, LRTI og UTI samt URTI og urogenitale infektioner, og redegjort for PK/PD, hvor den bakteriologiske ækvivalens for BID- og TID-formuleringerne er påvist. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anså forholdet 7:1 som værende veldokumenteret ved klinisk praksis og anførte retningslinjer, der anbefaler Augmentin. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at tilgængeligheden af forholdet 7:1 giver klinikere et værdifuldt bredspektret antibiotikum til behandlingen af en række forskellige bakterieinfektioner hos voksne og pædiatriske patienter. Indikationerne understøttes af kliniske data, T>MIC-værdier og publikationer i tidsskrifter med peer-review.

CHMP overvejede også redegørelsen for de almindelige indikationer for forholdene 2:1, 4:1, 7:1 og 8:1, og CHMP godkendte og vedtog følgende harmoniserede ordlyd for de harmoniserede produktresuméer:

- Akut bakteriel bihulebetændelse (tilstrækkeligt diagnosticeret)
- Akut mellemørebetændelse
- Akut forværret kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
- Samfundserhvervet pneumoni
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Infektioner i hud og underliggende væv, især cellulitis, dyrebid og alvorlige tandabscesser med spredning af cellulitis.
- Knogle- og ledinfektioner, særligt osteomyelitis.

TERAPEUTISK INDIKATION FOR AUGMENTIN-FORHOLD 8:1 (ORAL)

Der blev givet tilladelse til Augmentin-forholdet 8:1 i 1990, og det er udviklet som svar på bekymringerne over den stigende forekomst af resistente *S. pneumoniae*-stammer i Frankrig, særligt blandt mindre børn med mellemørebetændelse. Brugen af Augmentin-forholdet 4:1 har til tider været meget udbredt til behandling af infektioner hos børn. Den lave dosis af amoxicillin, der findes i forholdet 4:1, blev betragtet som utilstrækkelig til opnåelsen af de ønskede MIC-niveauer af amoxicillin for at eradikere *S. pneumoniae*-stammer med reduceret penicillinfølsomhed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen angav de aktuelt forbedrede indikationer og diskuterede data fra kliniske undersøgelser af pædiatriske patienter og voksne ved behandling af mellemørebetændelse og UTI, der viser bioækvivalensen for voksenregimen 8:1 sammenlignet med pædiatrisk regimen 8:1 og virkningen af forholdet 8:1 for BID til voksne. Dette regimen er således nu veletableret i Frankrig for alle behandlinger af luftvejsinfektioner hos voksne, inklusive CAP, AECB, akut bronkitis, AOM og sinusitis. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte også et antal offentligtgjorte undersøgelser og redegjorde for andre indikationer, som f.eks. infektioner i hud og blødt væv (SSTI), knogle- og ledinfektioner, infektion i bughulen, underlivsbetændelse, UTI og tandinfektioner. Endelig redegjorde indehaveren af markedsføringstilladelsen for PK/PD for forholdet 8:1 og anførte, at steady-state-middelværdien $T > MIC$ forudsagde, at denne formulering ved TID giver den maksimale eradikation af *S. pneumoniae*-stammer med amoxicillin eller amoxicillin/clavulansyre for MIC'er ved $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ og vil have nogen virkning på stammer med MIC'er ved $4 \mu\text{g/ml}$. Ved alvorlige infektioner og patogener med højere MIC'er er forholdet 8:1 aktivt for mange af de tiltænkte patogener. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at forholdet 8:1 ville være mere egnet end forholdet 4:1 til behandling af bestemte infektioner og understøttelse af in vivo-resultater med den PK/PD-forudsigtelse, at Augmentin 8:1 vil være virkningsfuldt mod infektioner, der er forårsaget af *S. pneumoniae*, med høje amoxicillin MIC'er ($2-4 \mu\text{g/ml}$).

CHMP konkluderede, at forholdet 8:1 er sammenligneligt med forholdet 7:1, hvad angår virkning og sikkerhedsdata. CHMP overvejede også redegørelsen for de almindelige indikationer for forholdene 2:1, 4:1, 7:1 og 8:1, og CHMP godkendte og vedtog følgende harmoniserede ordlyd for de harmoniserede produktresuméer:

- Akut bakteriel bihulebetændelse (tilstrækkeligt diagnosticeret)
- Akut mellemørebetændelse
- Akut forværret kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
- Samfundserhvervet pneumoni
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Infektioner i hud og underliggende væv, især cellulitis, dyrebid og alvorlige tandabscesser med spredning af cellulitis.
- Knogle- og ledinfektioner, særligt osteomyelitis.

TERAPEUTISKE INDIKATIONER FOR AUGMENTIN-FORHOLD 14:1 (ORAL - ES)

Augmentin ES (ekstra styrke) – suspension til pædiatriske patienter – er udviklet ved hjælp af kliniske undersøgelser af AOM (akut mellemørebetændelse) og PK/PD-data fra dyremodeller for at opnå en forbedret eradikation af penicillinresistente *S. pneumoniae* (PRSP'er) med penicillin MIC'er op til og inklusive 4 µg/ml. Dette forhold opfylder det medicinske behov, der er etableret i retningslinjerne for behandling, der anbefaler øgede doser af amoxicillin til behandling af luftvejsinfektioner, særligt i områder med store forekomster af resistente *S. pneumoniae*, navnlig PRSP'er. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har angivet de aktuelt godkendte indikationer og redegjort for luftvejsinfektioner (RTI), akut mellemørebetændelse (AOM), samfundserhvervet pneumoni (CAP), tonsillo-pharyngitis og sinusitis, infektioner i hud og underliggende væv (SSTI) og urinvejsinfektioner (UTI). Indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede at tilbagekalde indikationen SSTI og tonsillo-pharyngitis samt den først foreslåede indikation for UTI.

Udviklingen af Augmentin ES (14:1) er baseret på PK/PD-data samt på kliniske undersøgelser af virkning og sikkerhed ved en øget dosis af amoxicillin to gange dagligt, mens dosis af clavulansyre er den samme som ved det eksisterende Augmentin-forhold 7:1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen overvejede de indikationer, der understøttedes af de kliniske PK/PD-data og publikationer, og som dermed er egnede til et sådant forhold. CHMP bemærkede, at Augmentin ES blev undersøgt til pædiatrisk brug ved vedvarende eller recidiverende akut mellemørebetændelse, hvor der er risikofaktorer for tilstedeværelsen af betalactamase-producerende stammer eller *S. pneumoniae* med nedsat penicillinfølsomhed. På grund af sådanne medicinresistente patogener kan denne højdosisformulering være acceptabel til behandling af samfundserhvervet pneumoni. Da der dog ikke blev angivet nogen dokumentation til understøttelse af indikationerne for andet end akut mellemørebetændelse og samfundserhvervet pneumoni, bør de resterende indikationer slettes. Indehaveren af markedsføringstilladelsen erkendte, at fase III-programmet kun undersøgte akut mellemørebetændelse (AOM), og at de andre indikationer, inklusive CAP, ABS og SSTI, var ekstrapoleret ud fra PK/PD-principper, da resultater fra AOM-undersøgelserne har vist, at PK/PD-konceptet er prædiktivt for det kliniske resultat. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde omfattende begrundelser for at bibeholde indikationen for akut bakteriel bihulebetændelse (ABS).

CHMP konkluderede, at på grund af manglende virkningsdata, der kunne overføre virkningen fra AOM til ABS, understøttes dette ikke. Med hensyn til CAP anses forholdet på 14:1 for at være tilstrækkeligt dækkende for PRSP. Selvom der ikke er nogen kliniske data om virkningen på samfundserhvervet pneumoni hos børn, anses det som muligt at ekstrapolere fra erfaringerne hos voksne. Det var også opfattelsen, at brugen af Augmentin skal være begrænset til indikationer, hvor begge komponenter skal bruges. Da Augmentin ES blev undersøgt ved behandlingen af penicillinresistente *S. pneumoniae*, er der bibeholdt en information til ordinerende læger om, at dette forhold er passende til brug ved behandling af infektioner, der er forårsaget, eller forventet at være forårsaget af penicillinresistente *S. pneumoniae*. CHMP godkendte og vedtog således følgende harmoniserede ordlyd til inkludering i de harmoniserede produktresumeer:

“Augmentin er indiceret til behandling af følgende infektioner hos børn på mindst 3 måneder og en legemsvægt på mindre end 40 kg, der er forårsaget eller sandsynligvis forårsaget af penicillinresistente Streptococcus pneumoniae (se punkt 4.2, 4.4 og 5.1):

- *Akut mellemørebetændelse*
- *Samfundserhvervet pneumoni.*

TERAPEUTISKE INDIKATIONER FOR AUGMENTIN-FORHOLD 16:1 (ORAL - SR)

Efter lancering af Augmentin TID- og BID-regimer, der er resistente mod penicilliner i luftveje, er patogenerne generelt blevet væsentligt forøget. Mange retningslinjer for indikationer som f.eks. CAP og ABRS har derfor anbefalet højere doser af amoxicillin for at sikre, at eradikeringen af infektioner, der er forårsaget af resistente patogener, fortsætter, og at muligheden for spredning reduceres. Augmentin SR (depotformulering) blev derfor udviklet til at imødekomme dette nye medicinske behov. Augmentin SR er en farmakokinetik formulering, der er udviklet til at maksimere PK/PD og til

at give en mere effektiv behandling mod patogener med nedsat følsomhed, hvad angår amoxicillin og penicillin, særligt *S. pneumoniae*. Tabletten indeholder et lag med umiddelbar frigivelse af amoxicillin trihydrat (562,5 mg) og clavulansyre (62,5 mg) og et lag med vedvarende frigivelse af natriumamoxicillin (437,5 mg). PK for komponenterne med clavulansyre er de samme som for de konventionelle Augmentin-formuleringer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har angivet de aktuelt godkendte indikationer for Augmentin SR og redegjort detaljeret for et antal indikationer, samt PK/PD, med angivelse af *in vivo*-data til understøttelse af virkningen af Augmentin SR mod infektioner, der er forårsaget af *S. pneumoniae* med høje amoxicillin MIC'er (4-8 µg/ml). Indehaveren af markedsføringstilladelsen er af den overbevisning, at fase III-resultaterne kunne bekræfte den forventede virkning af Augmentin SR i det kliniske miljø og henviste til i en række retningslinjer for anvendelsen af Augmentin SR i klinisk praksis.

CHMP bemærkede, at der er anvendt PK/PD-principper til udviklingen af det pågældende forhold, men at der ikke er foretaget nogen reel PK/PD-analyse i den kliniske database. Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarede, at Augmentin SR er udviklet for at imødekomme et ikke-opfyldt medicinsk behov (eradikation af penicillinresistente *S. pneumoniae* med penicillin MIC'er ≥ 2 µg/ml ved luftvejsinfektion), og at det kliniske udviklingsprogram inkluderer PK-undersøgelser for at opnå forbedrede PD-egenskaber. De gennemgåede data påviser de kliniske fordele ved SR-formuleringen og udgør det videnskabelige grundlag for godkendelse af de aktuelle nationale markedsføringstilladelser for Augmentin SR. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en omfattende opsummering af de evaluerede nøgleundersøgelser og yderligere begrundelser samt data til understøttelse af indikationen ved samfundserhvervet pneumoni (CAP), akut bakteriel bihulebetændelse (ABS) og akut forværret kronisk bronkitis (AECB). Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at der kunne påvises bakteriologisk og klinisk virkning af Augmentin SR mod vigtige følsomme og resistente luftvejspatogener ved empirisk anvendelse. Lægemidlet har vist sig ekstremt nyttigt i områder med stor forekomst af *S. pneumoniae*, der er resistent over for amoxicillin eller en kombination af flere lægemidler hos udvalgte patienter (f.eks. med *S. pneumoniae*-isolater med amoxicillin+/- clavulansyre MIC'er op til og inklusive 4 µg/ml).

CHMP anerkendte det videnskabelige rationale og den teoretiske PK/PD-betragtning bag udviklingen af denne formulering, og at den udelukkende er beregnet til behandling af infektioner, der er forårsaget af penicillinresistente *S. pneumoniae* (PRSP). Indikationen ved samfundserhvervet pneumoni (CAP) understøttes, men indikationerne for ABS og AECB kræver en nærmere redegørelse. Det blev bemærket, at den anbefalede dosering ved forholdet 16:1 er en daglig dosis på 4 g amoxicillin og 250 mg clavulansyre, hvilket giver serumkoncentrationer, der er virkningsfulde selv mod PRSP. Forholdet 16:1 skulle derfor være effektivt ved alle indikationer, hvor der er påvist virkning ved de andre formuleringer. Da de kliniske undersøgelsesdata dog er begrænset til data fra patienter med CAP ved tilstedeværelse af komorbiditeter, har CHMP begrænset indikationen til CAP. Derudover skal brugen af Augmentin skal være begrænset til indikationer, hvor begge komponenter skal bruges. Da Augmentin SR er udviklet, klinisk testet og godkendt til behandling af PRSP, er der bibeholdt en tekst som oplysning til de ordinerende læger om, at disse formuleringer er egnede til brug ved behandling af infektioner, der er forårsaget, eller forventet at være forårsaget, af penicillinresistente *S. pneumoniae*. CHMP har således vedtaget at bruge følgende harmoniserede ordlyd til inkludering i de harmoniserede produktresuméer:

“Augmentin er indiceret til behandling af samfundserhvervet pneumoni hos voksne og unge på mindst 16 år, hvor dette er forårsaget eller sandsynligvis forårsaget af penicillinresistente Streptococcus pneumoniae (se punkt 5.1):

Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler”.

TERAPEUTISKE INDIKATIONER FOR DE INTRAVENØSE AUGMENTIN-FORHOLD 5:1 OG 10:1

Intravenøs Augmentin er indiceret til behandling af infektioner, der vurderes at kræve parenteral behandling på grund af infektionens alvorlighed, eller hvor patienten ikke kan tåle oral behandling. Der er udviklet to intravenøse forhold: en 5:1- og en 10:1-formulering. Disse to forhold giver fleksibilitet, hvad angår amoxicillin-doseringen, og giver samtidig en passende enkeltdosis af

clavulansyre. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde komparative og ikke-komparative kliniske undersøgelser til fastlæggelse af sikkerhed og virkning samt anførte de undersøgte indikationer. Undersøgelserne tydede på, at en dosis på 1,2 g (1000/200 mg, forhold 5:1) TID generelt var tilstrækkelig til behandlingen, og at den intravenøse behandling i mange tilfælde blev fulgt op af oral behandling. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde store datamængder, der understøtter brugen af intravenøs Augmentin, herunder undersøgelser og review-artikler, der bekræfter virkningen af både intravenøs og sekventiel intravenøs/oral Augmentin-behandling ved behandlingen af LRTI.

CHMP er generelt enig i indehaveren af markedsføringstilladelsens konklusion, men har foretaget en yderligere redegørelse for indikationerne ved LRTI, URTI, UTI, gynækologiske infektioner, infektioner i hud og blødt væv (SSTI), knogle- og ledinfektioner og profylakse af kirurgiske infektioner, og CHMP godkendte og vedtog følgende harmoniserede ordlyd til inkludering i de harmoniserede produktresumeeer:

- *Alvorlige infektioner i øre, næse og hals (f.eks. mastoiditis, peritonsillære infektioner, epiglottitis og sinusitis, når disse samtidig giver sig udslag i alvorlige systemiske tegn og symptomer)*
- *Akut forværret kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)*
- *Samfundserhvervet pneumoni*
- *Cystitis*
- *Pyelonefritis*
- *Infektioner i hud og underliggende væv, især cellulitis, dyrebid og alvorlige tandabscesser med spredning af cellulitis*
- *Knogle- og ledinfektioner, særligt osteomyelitis*
- *Intraabdominal infektioner*
- *Infektioner i kvindelige kønsorganer.*

Profylakse af infektioner forbundet med større kirurgiske indgreb hos voksne, f.eks. infektioner, der omfatter:

- *Tarmkanalen*
- *Bækkenhulen*
- *Hoved og hals*
- *Indgreb i galdevejene.*

Punkt 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

De mange Augmentin-formuleringer er forskellige, hvad angår amoxicillin-clavulansyre-forholdet, og giver den ordinerende læge mulighed for at variere dosis af hver komponent uafhængigt samt en valgmulighed mellem en kombineret tablet eller injektion. Rationalet har været at bibeholde en fast dosis clavulansyre for hver Augmentin-dosis og så variere mængden af amoxicillin i overensstemmelse med infektionens sværhedsgrad, infektionsstedet (og dermed den sandsynlige udbredelse af patogener) og det lokale mønster for amoxicillin/clavulansyre-følsomheden for de sandsynlige patogener. For at kunne angive harmoniserede doseringsanbefalinger til alle lande, angives der en foreslået standarddosering og en højere dosering for hver formulering til både voksne og børn. Et højere regimen kan være relevant ved nogle indikationer og i områder med en større forekomst af resistente organismer, også selvom infektionen ikke er kategoriseret som "alvorlig". Når der derfor skal tages stilling til den relevante daglige totaldosis af amoxicillin til forskellige sværhedsgrader af en infektion, er der et vist overlap i anbefalingerne, der giver den ordinerende læge mulighed for at vælge det doseringsregimen, der passer bedst til den enkelte patients behov (inklusive alder, vægt og nyrefunktion). anbefalingerne til pædiatriske patienter er harmoniseret i overensstemmelse med vægtområder i stedet for alder med den ene undtagelse, der angår en nedre aldersgrænse for meget unge patienter. anbefalingerne for dosering til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion er også blevet forenklet og harmoniseret.

Der er også indføjlet tekst for formuleringer, der indeholder 125 mg clavulansyre pr. dosering, hvor det angives, at hvis der kræves en højere dosis af amoxicillin, anbefales det at bruge et andet forhold af Augmentin for at undgå indgivelse af unødvendigt høje daglige doser af clavulansyre. Alle de overvejelser, der er specifikke for et bestemt Augmentin-forhold, er angivet nedenfor.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 2:1 (ORAL)

Brugen af dette forhold anbefales ikke til børn, der er under 6 år. Hvad angår voksne, anbefales den højere dosering ved alvorlige infektioner, inklusive kronisk og recidiverende UTI og LRTI. Hvad angår børn, anbefales den højere dosering ved infektioner som f.eks. mellemørebetændelse, bihulebetændelse, nedre luftvejsinfektioner (LRTI) og urinvejsinfektioner (UTI). CHMP vedtog de doseringsanbefalinger, der er baseret på vægtområder i den pædiatriske population samt forslaget om forskellige doseringsregimer, der tager højde for argumentationen om, at "valget af doseringsregimen bestemmes af de gældende baggrundsniveauer for resistens samt af faktorer som f.eks. infektionens sværhedsgrad". På baggrund af resultaterne af de nyeste undersøgelser medtager CHMP dog en udtalelse om, at de lave doseringsregimer (2:1 og 4:1) ikke er egnet til brug, hvor der er høj risiko for, at de formodede patogener har reduceret følsomhed eller resistens for beta-lactam-midler, der ikke medieres af betalactamaser, der er følsomme over for hæmning ved clavulansyre. Punktet om den daglige dosis er revideret, og læsbarheden er forbedret. Doseringsteksten er revideret og indeholder doseringsvejledning for brugen af Augmentin-suspension til børn, der er over 6 år og vejer mindre end 40 kg. CHMP har også differentieret mellem 2:1-tabletterne (og smeltetabletter) og pulver til oral suspension. Den nedre grænse for tabletterne er en kropsvægt på 40 kg baseret på minimumdosen (250/125 mg TID), mens den nedre grænse for alder er begrænset til 6 år baseret på de aktuelt godkendte 2:1-formuleringer.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 4:1 (ORAL)

Der er ingen kliniske data tilgængelige ved doser på mere end 40/10 mg/kg/dag for børn under 2 år. Hvad angår voksne, anbefales den højere dosering ved alvorlige infektioner, inklusive kroniske og recidiverende urinvejsinfektioner og nedre luftvejsinfektioner. Hvad angår børn, anbefales den højere dosering ved infektioner som f.eks. mellemørebetændelse, bihulebetændelse, nedre luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner. Samlet set har CHMP vedtaget de doseringsanbefalinger, der er baseret på vægtområder i den pædiatriske population samt forslaget om forskellige doseringsregimer, der tager højde for argumentationen om, at "valget af doseringsregimen bestemmes af de gældende baggrundsniveauer for resistens samt (i visse medlemsstater) af faktorer som f.eks. infektionens sværhedsgrad". På baggrund af resultaterne af de nyeste undersøgelser medtager CHMP dog en udtalelse om, at de lave doseringsregimer (2:1 og 4:1) ikke er egnet til brug, hvor der er høj risiko for, at de formodede patogener har reduceret følsomhed eller resistens for beta-lactam-midler, der ikke medieres af betalactamaser, der er følsomme over for hæmning ved clavulansyre. Punktet om den daglige dosis er revideret, og læsbarheden er forbedret.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 7:1 (ORAL)

Der er ingen tilgængelige kliniske data ved doser på mere end 45/6,4 mg/kg/dag for børn under 2 år, og der kan derfor ikke gives nogen doseringsanbefalinger for denne population. Hvad angår voksne, anbefales den højere dosering ved alvorlige infektioner, inklusive kroniske og recidiverende urinvejsinfektioner og nedre luftvejsinfektioner. Hvad angår børn, anbefales den højere dosering ved infektioner som f.eks. mellemørebetændelse, bihulebetændelse, nedre luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner. Sammenfatningsvis har CHMP vedtaget og tilføjet en tekst, der afspejler det regimen, der er foreslået ud fra PK/PD-argumentationen og forekomsten af resistens i Europa.

Teksten om den daglige dosis er revideret, og læsbarheden er forbedret. De tilgængelige data, der understøtter BID- og TID-regimerne, afspejles, og BID-regimen angives som standarddosen, mens TID-regimen er nævnt som den højere dosering *særligt til infektioner som f.eks. mellemørebetændelse, bihulebetændelse, nedre luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner*, hvilket giver den ordinerende læge fleksibilitet til at vælge det mest passende doseringsregimen ud fra kliniske og lokale/regionale faktorer.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 8:1 (ORAL)

Der er ingen kliniske data for børn, der er under 1 måned gamle. Der kan derfor ikke angives nogen doseringsanbefalinger for denne population. Hvad angår voksne, anbefales den højere dosering ved alvorlige infektioner, inklusive kroniske og recidiverende urinvejsinfektioner og nedre luftvejsinfektioner. Hvad angår børn på 1 måned og derover, anbefales den højere dosering ved mere alvorlige infektioner. CHMP anbefalede tilbagekaldelsen af anbefalingerne om at fordoble forholdsregimerne 2:1 og 4:1 for i stedet at bruge formuleringer med et højere amoxicillin-clavulansyre-forhold som f.eks. forholdet 7:1 og 8:1.

Der mangler data til støtte for særskilt at angive en acceptabel maksimal daglig dosis clavulansyre. Da en daglig dosis på 375 mg betragtes som tilstrækkelig til at hæmme de følsomme betalactamaser, ansås den foreslåede tekst for at afspejle situationen bedre end ved medtagelse af en maksimal daglig dosis. CHMP vedtog således en daglig standarddosis clavulansyre for alle formuleringer på 125 mg clavulansyre pr. dosering. Denne daglige standarddosering bør ikke overskrides og er reelt en maksimal daglig dosering, der er med til at gøre brugen af Augmentin sikker. Standarddoseringen er TID, og CHMP har begrænset den lave dosis til infektioner i hud og blødt væv (SSTI) og ikke-alvorlig bihulebetændelse.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 14:1 (ORAL - ES)

Augmentin-forholdet 14:1 er specifikt udviklet til brug til børn (der vejer mindre end 40 kg), hvor der er behov for højere koncentrationer af amoxicillin, men med den samme enkelte dosis af clavulansyre. Doseringsanbefalinger for Augmentin ES underbygges af data om klinisk sikkerhed og virkning ved akut mellemørebetændelse (AOM). Augmentin ES-suspension anbefales ved dosering med 90/6,4 mg/kg/dag i to opdeltede doser med intervaller på 12 timer i 10 dage. Der er ingen kliniske data for amoxicillin/clavulansyre til børn, der er under 3 måned gamle.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 16:1 (ORAL - SR)

Augmentin-forholdet 16:1 er udviklet til brug og undersøgt for specifikke indikationer hos voksne og unge, der er 16 år og ældre, hvor der er behov for højere koncentrationer af amoxicillin i forhold til clavulansyre. Doseringsanbefalinger for Augmentin SR underbygges af omfattende data om klinisk sikkerhed og virkning. Augmentin SR spiller en vigtig rolle i behandlingen af infektioner, særligt i lande og lokale områder med store forekomster af *S. pneumoniae*-resistens. Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde for doseringsregimen og angav, at mekanismen ved hæmning af bakterielle β -lactamaser ved clavulansyre er forskellig fra tilfældet med amoxicillin. Mens amoxicillin er et yderst bakteriedræbende stof, der fungerer ved binding til et eller flere penicillin-bindingsproteiner (PBP'er), der indgår i cellevægssyntesen, er clavulansyre en kompetitiv irreversibel inhibitor for bestemte intracellulære bakterielle β -lactamaser og forhindrer disse enzymer i at inaktivere amoxicillin. Dermed afhænger en effektiv eradikation af β -lactamaseproducerende organismer med amoxicillin/clavulansyre af en effektiv initial hæmning af β -lactamase med clavulansyre. Derudover underbygger en post- β -lactamasehæmningseffekt (PLIE) yderligere den konklusion, at den hæmmende effekt ved clavulansyre mod β -lactamaser fortsætter længe, når først selve clavulansyren reelt er forsvundet fra serummet. De kliniske undersøgelser af CAP og AECB bekræfter yderligere virkningen af Augmentin SR ved behandling af infektioner, der skyldes beta-lactamaseproducerede *H. influenzae* og *M. catarrhalis*. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er af den overbevisning, at de tilgængelige data bekræfter, at Augmentin SR-regimen indeholder tilstrækkeligt med clavulansyre til at give fuld beskyttelse mod *H. influenzae*- og *M. catarrhalis*-beta-lactamase. CHMP er enig i, at doseringen på 125 mg clavulansyre to gange dagligt anses for at være tilstrækkeligt til at hæmme *H. influenzae*- og *M. catarrhalis*-beta-lactamaser.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 5:1 (INTRAVENØS)

Kirurgisk profylakse med Augmentin IV bør sigte mod at beskytte patienten i infektionens risikoperiode. Tydelige kliniske tegn på infektion ved en operation kræver et normalt intravenøst

forløb eller en post-operativ oral behandling. CHMP vedtog kun at fjerne omtalen af tilføjelsen af amoxicillin for forholdet 5:1 ratio, da 10:1-pakningsstørrelserne udgør et egnet alternativ. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at en indgivelsesfrekvens på mere end 3 gange om dagen (hver 8. time) er passende i visse medlemsstater afhængigt af infektionstypen eller det kirurgiske indgreb. CHMP erklærede sig uenigt, da begrænsningen på 3 gange dagligt er baseret på den maksimale dosis af clavulansyre, der ikke bør overskrides uden klare videnskabelige beviser.

12-timersdoseringen for forholdet 5:1 er revideret for behandlingen af infektioner, for størstedelen af kliniske undersøgelser som evalueret ved et TID-regimen. Derudover giver et BID-regimen for forholdet 5:1 hos voksne (≥ 40 kg) ikke et passende PK/PD, og de farmakokinetiske parametre for en 1,2 g intravenøs dosis er ikke fastsat. Ved 1,1 g amoxicillin/clavulansyre indgivet intravenøst 3 gange dagligt var der dog $T > MIC$ for 40 % af doseringsintervallet for patogener med en MIC på op til 4 $\mu\text{g/ml}$. Et BID-regimen ville derfor sandsynligvis ikke opnå det ønskede PK/PD-mål om at eradicere patogener med højere MIC'er. Patogener med højere MIC har en tendens til at være mere fremherskende hos patienter med alvorligere infektioner, og et BID IV-regimen kunne muligvis resultere i dårligere resultater. Endelig er den pædiatriske dosering for forholdet 5:1 revideret, da IV-doseringen af en clavulansyre større end 5 mg/kg ikke anbefales, og punkt 4.2 allerede indeholder tekst, der taler for brugen af forskellige styrker, hvor der skal bruges større doser amoxicillin.

DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE FOR AUGMENTIN-FORHOLD 10:1 (INTRAVENØS)

Kirurgisk profylakse med Augmentin IV bør sigte mod at beskytte patienten i infektionens risikoperiode. Tydelige kliniske tegn på infektion ved en operation kræver et normalt intravenøst forløb eller en post-operativ oral behandling. Baseret på argumentationen om kun at fjerne tilføjelsen af amoxicillin for forholdet 5:1 er der tilføjet oplysninger om en øget doseringen af clavulansyre. Indgivelsesfrekvensen er revideret, da den ikke bør være på mere end 3 gange dagligt (hver 8. time), baseret på den maksimale dosis af clavulansyre, der ikke bør overskrides uden klare videnskabelige beviser. Ud fra den tidligere redegørelse om 12-timersdosering har CHMP ændret doseringen for det intravenøse forhold 10:1 i overensstemmelse med dette.

SKIFT TIL ORAL BEHANDLING

CHMP er enig i forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at inkludere en tekst i produktresuméet for flere forskellige Augmentin-formuleringer vedrørende muligheden for at skifte fra intravenøs til oral behandling for en række indikationer, men var af den opfattelse, at skiftet fra intravenøs til oral behandling ikke er begrænset til bestemte indikationer og skal være en mulighed for alle indikationer. Derudover blev skiftet fra intravenøs til oral behandling for Augmentin 14:1 (ES) og 16:1 (SR) anset for at være en værdifuld mulighed for skift fra IV-behandling ved infektioner, hvor PRSP er eller menes at være den fremkaldende agent, og hvor oral fortsættelse af Augmentin-behandlingen er nødvendig. Følgende ordlyd blev derfor vedtaget af CHMP for alle Augmentin IV-formuleringer:

“Behandlingen med Augmentin kan startes intravenøst og færdiggøres med en relevant oral formulering, der anses for at være passende for den enkelte patient.”

DOSERING FOR SÆRLIGE PATIENTGRUPPER

I tilfælde med nedsat nyrefunktion viser litteraturen om farmakokinetik ved amoxicillin og clavulansyre, at når det indgives til patienter med nedsat nyrefunktion, reduceres den renale clearance af begge lægemidler, og at faldende nyrefunktion har en bedre indflydelse på clearancen af amoxicillin end ved clavulansyre. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vurderer, at for behandlingsregimer med forholdene 7:1 og 8:1 samt intravenøse forhold 10:1 er der ikke tilstrækkelige data at basere en dosisbefaling på for patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (<30 ml/min). I stedet anbefales ordinerende læger at bruge forholdet 4:1, hvor terapeutiske niveauer af clavulansyre i sådanne tilfælde er beskrevet i litteraturen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede også, at doseringen for forholdet 4:1 hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales bredt i hele EU. Ved nedsat leverfunktion er der ikke tilstrækkelige data til doseringsanbefalinger. Ordinerende læger rådes til at

dosere med forsigtighed og overvåge leverfunktionen nøje med jævne mellemrum. Et stykke tekst blev tilføjet i punkt 4.4 for alle formuleringer for at gøre opmærksom på, at Augmentin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion.

Punkt 4.3 - Kontraindikationer

Kontraindikationspunktet i produktresuméet beskriver situationer, hvor lægemidlet ikke må gives til patienter af sikkerhedsmæssige årsager. De drøftede kontraindikationer gælder for alle Augmentin-forhold. Der blev især redegjort for kontraindikationer i forbindelse med tilfælde af mononukleose, alvorlig nedsat leverfunktion eller utilstrækkelig leverfunktion, tilstedeværelsen af aspartam i den orale suspension og overfølsomhed over for amoxicillin, clavulansyre eller hjælpestoffer. CHMP vurderede, at en kontraindikation for alle beta-lactamer er upassende og unødvendigt restriktiv og kan udelukke brugen af flere beta-lactamer hos patienter, der kunne modtage dem uden sikkerhedsproblemer. Følgende tekst blev vedtaget for det harmoniserede produktresumé i forbindelse med dette spørgsmål:

“Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for et eller flere af penicillinerne eller over for nogle af hjælpestofferne.

Tidligere tilfælde af alvorlig akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for et andet beta-lactam-middel (f.eks. et cephalosporin, carbapenem eller monobactam).

Tidligere tilfælde af gulsot/nedsat leverfunktion på grund af amoxicillin/clavulansyre (se punkt 4.8).”

Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette punkt indeholder detaljerede oplysninger om tilstandene og specielle patientgrupper, hvor Augmentin skal bruges med forsigtighed. For alle formuleringer af Augmentin gælder de samme advarsler og forsigtighedsregler bortset fra en række formuleringsspecifikke udtalelser, eksempelvis en intravenøsspecifik tekst, der henviser til natrium- og kaliumindholdet i Augmentin. Især data om nedsat nyrefunktion, krystaluri og overvækst af svampeinfektioner samt akut generaliseret eksantematisk pustulose (AGEP) blev gennemgået, og forslag til en harmoniseret ordlyd blev udarbejdet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgik også tillægsteksterne i produktresuméerne i nogle af medlemsstaterne. De fleste tekster var enten allerede dækket af den foreslåede harmoniserede tekst eller manglede understøttende dokumentation. Der blev ført drøftelser om de tekster, der vedrørte behandling af ældre patienter (>60 år), den mulige virkning af amoxicillin på glukosetest, glukose-galaktosemalabsorption og falske positive testresultater med *Platelia Aspergillus*-antigentest under behandling. En harmoniseret ordlyd til medtagelse i det harmoniserede produktresumé blev således vedtaget af CHMP.

Punkt 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionerne gælder for alle Augmentin-forhold. Amoxicillin udskilles som andre beta-lactam-antibiotika hovedsageligt i nyrene og metaboliseres ikke af CYP450-enzymet. Clavulansyre metaboliseres delvist af leveren og udskilles hovedsageligt uændret i urinen. Der vil derfor sandsynligvis ikke være nogen klinisk betydning af indvirkningen fra metaboliske lægemiddelinteraktioner på niveauerne for hver forbindelse. CHMP bemærkede den detaljerede litteratursøgning og analyser af tilgængelige data udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen og vedtog teksten om orale antikoagulantia, men bad indehaveren af markedsføringstilladelsen om at inkludere en tekst om interaktionen med methotrexat. CHMP vedtog en tekst, der klart angiver, at samtidig brug af probenecid og Augmentin ikke anbefales. Det videnskabelige grundlag for at inkludere en tekst om interaktionen med orale antikonceptionsmidler blev vurderet, og der mangler dokumentation for en interaktion mellem Augmentin og orale antikonceptionsmidler.

Punkt 4.6 - Graviditet og amning

Oplysningerne for dette punkt gælder for alle Augmentin-forhold. CHMP bemærkede den detaljerede analyse af de godkendte tekster og den foreslåede ordlyd, og som opsummering vurderede CHMP, at brugen af Augmentin skal undgås under graviditet, medmindre lægen finder det absolut nødvendigt, og at amoxicillin/clavulansyre kun må bruges under amning efter en risk/benefit-vurdering foretaget af den ansvarlige læge. En harmoniseret ordlyd blev vedtaget af CHMP til medtagelse i det harmoniserede produktresumé.

Punkt 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

For alle Augmentin-forhold vurderede CHMP, at der kan forekomme bivirkninger, og CHMP inkluderede anbefalinger i det harmoniserede produktresumé.

Punkt 4.8 - Bivirkninger

I de seneste år har indehaveren af markedsføringstilladelsen udviklet en proaktiv proces til identificering af sikkerhedssignaler, som består i gennemgangen af vigtige enkelte sager, gennemgangen af samlede data om bivirkninger ved hjælp af uforholdsmæssige analyser og gennemgangen af udgivet medicinsk litteratur. CHMP anmodede om, at hyppighedsdata skal bruges i overensstemmelse med produktresuméets vejledende anbefalinger og anbefalede brugen af en introduktion, der beskriver hyppigheden. Teksten om hyppigheden skal være i overensstemmelse med de opdaterede QRD-skabeloner, og hyppigheden skal angives i en tabel. CHMP vedtog en harmoniseret tekst for dette punkt.

Punkt 4.9 - Overdosering

CHMP anbefalede at inkludere følgende i det harmoniserede produktresumé:

“Symptomer og tegn på overdosis

Gastrointestinale symptomer og forstyrrelse af væske- og elektrolytbalancerne kan være tydelige. Amoxicillin krystaluri, som i nogle tilfælde fører til nyresvigt, er observeret (se punkt 4.4).

Der kan opstå kramper hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der modtager høje doser.

Det er indberettet tilfælde, hvor Amoxicillin udfældes i blærekatetere, hovedsageligt efter intravenøs indgivelse af høje doser. En regelmæssig undersøgelse af åbningen skal foretages (se punkt 4.4).

Behandling af forgiftning

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk med opmærksomhed på vand-/elektrolytbalancen.

Amoxicillin/clavulansyre kan fjernes fra kredsløbet ved hjælp af hæmodialyse.”

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Punkt 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber

Dette er et særlig vigtigt punkt, når det gælder antibakterielle midler. Indehaveren af markedsføringstilladelsen opdaterede Augmentin-produktresuméet i overensstemmelse med CHMP's vejledning om udviklingen af antibakterielle midler. Der blev udarbejdet forslag til hvert underpunkt (“Virkningsmåde” og “Resistensmekanismer”, “Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold” og “Breakpoints”). EUCAST Breakpoints skal anvendes nøjagtigt, som det er beskrevet af EUCAST, og listerne over patogener for alle formuleringer blev også begrænset til de patogener, der er vigtige for de harmoniserede indikationer. CHMP vedtog følgende sætning for at angive, at forholdene

Augmentin ES (14:1) og SR (16:1) kan anvendes til at behandle *S. pneumoniae* med reduceret følsomhed over for penicillin i de godkendte indikationer:

“Denne pakningsstørrelse med amoxicillin/clavulansyre er kun passende til behandling af Streptococcus pneumoniae, der er penicillinresistent, i de godkendte indikationer (se punkt 4.1).”

Punkt 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber

Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde for de farmakokinetiske data for alle eksisterende Augmentin-formuleringer, grupperet i overensstemmelse med deres respektive forhold. Dataene udgør grundlaget for de tilsvarende punkter i de foreslåede harmoniserede produktresuméer. ADME-egenskaberne for amoxicillin og clavulansyre, alene og i kombination, blev også opsummeret. CHMP erklærede sig enig i forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. En harmoniseret ordlyd til medtagelse i det harmoniserede produktresumé blev således godkendt og vedtaget af CHMP.

Punkt 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata

CHMP noterede sig indehaveren af markedsføringstilladelsens præsentation og opsummering af de forskellige data i dette punkt samt godkendte og vedtog en harmoniseret tekst.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

Punkt 1, 2 og 3 skal udfyldes nationalt. Samtidig skal punkt 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 og 6.5 også udfyldes nationalt. Hvad angår punkt 6.6, er der “Ingen særlige forholdsregler” ved bortskaffelse af overskydende materiale.

INDLÆGSSEDDEL OG BRUGERTEST

De foreslåede ændringer, der er angivet for produktresuméerne, er afspejlet korrekt på indlægssedlerne, hvor dette er relevant for patienterne. Der blev også udført et komplet PIQ-review, og indlægssedlen er revideret i overensstemmelse med dette. Muligheden for at knække Augmentin SR-tabletter over for nemmere at kunne sluge dem blev evalueret og godkendt. Der er udført en komplet og omfattende brugertest af indlægssedlen, og CHMP kunne acceptere de to resulterende rapporter om læselighed samt sammenligningsrapporterne.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen.

- Produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den indsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse -

anbefaler CHMP ændring af markedsføringstilladelse for Augmentin og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.