

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON AUGMENTIN UND ZUGEHÖRIGE NAMEN (SIEHE ANHANG I)

Augmentin ist ein bekanntes und häufig verwendetes antibakterielles Kombinationsprodukt aus dem halbsynthetischen Antibiotikum Amoxicillin (als Amoxicillintrihydrat) und dem  $\beta$ -Laktamaseinhibitor Clavulansäure (als Kaliumsalz). Amoxicillin/Clavulansäure wurde ursprünglich entwickelt, weil Bedarf nach einem oralen Breitspektrumantibiotikum gegen  $\beta$ -Laktamase bildende Pathogene bestand. Weltweit sind seit 1981 orale Formulierungen und seit 1984 intravenöse Formulierungen von Augmentin erhältlich. Das Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure ist im Lauf der Jahre entsprechend den Anforderungen der verschreibenden Ärzte geändert worden, zum einen, um die Dosierung zu vereinfachen, und zum anderen als Reaktion auf Empfehlungen hinsichtlich der Behandlung schwererer oder von resistenten Organismen verursachter Infektionen. Die Wirkungsweise von Amoxicillin beruht auf der Hemmung des Transpeptidaseenzym, das Peptidoglykane in der Bakterienzellwand vernetzt, und dadurch einer Schwächung der Zellwand, woraufhin die Zelle anschwillt und platzt. Weil Amoxicillin von  $\beta$ -Laktamase leicht hydrolysiert wird, enthält Augmentin außerdem den  $\beta$ -Laktamaseinhibitor Clavulansäure, der Amoxicillin davor schützt, abgebaut zu werden, und sein antibakterielles Wirkspektrum auf viele Bakterien ausdehnt, die normalerweise gegen Penicilline und Cephalosporine resistent sind.

Ein breites Spektrum verschiedener Darreichungsformen von Augmentin mit einem steigenden Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure ist für die orale (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 und 16:1) und parenterale (5:1 und 10:1) Anwendung bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. Alle EU-Zulassungen erfolgten über einzelstaatliche Registrierungen. Daraus ergab sich eine Reihe von Unterschieden in den Produktinformationen, insbesondere in den Abschnitten „Anwendungsgebiete“ und „Dosierung“, sodass schließlich ein Verfahren eingeleitet wurde, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu klären und die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der gesamten EU zu harmonisieren. Im Zusammenhang mit den Globalen Datenblättern (Global Data Sheet, GDS) des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, den veröffentlichten Daten, der Fachliteratur, einschlägigen Studien und der aktuellen klinischen Praxis erörterte und prüfte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zahlreiche Anwendungsgebiete. Unter Bezugnahme auf die vorhandenen Resistenzmuster in den Mitgliedstaaten, in denen das Produkt im Verkehr ist, wurde eine Nutzen-Risiko-Bewertung der Serie von Formulierungen durchgeführt, die in verschiedenen Mitgliedstaaten genehmigt sind. Die vom CHMP durchgeführte Nutzen-Risiko-Bewertung bezog sich nicht auf die Anwendung dieser Produkte in anderen Märkten, in denen möglicherweise andere Resistenzmuster vorliegen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Begründungen für die verschiedenen Formulierungen vor, die entsprechend dem Amoxicillin/Clavulansäure-Verhältnis gruppiert sind, wobei die Wirkstärke und pharmazeutische Form in jeder dieser Verhältnisgruppierungen unberücksichtigt bleiben. Im Folgenden wird der vorgeschlagene Text für Abschnitt 4.1 und 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Formulierungen mit demselben Amoxicillin/Clavulansäure-Wirkstoffverhältnis erörtert, beginnend mit dem niedrigsten Wirkstoffverhältnis von 2:1 über das höchste orale Wirkstoffverhältnis von 16:1 bis hin zu dem intravenös (IV) zu applizierenden Wirkstoffverhältnis von 10:1. Der für andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage vorgeschlagene Text gilt für alle Formulierungen, unabhängig vom Wirkstoffverhältnis, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Während der Prüfung wurden offene Sachverhalte festgestellt, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen noch zu beantworten sind.

## 2.1 Kritische Prüfung

### Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Zu Beginn des Verfahrens, d. h. vor der Harmonisierung, wurden die Anwendungsgebiete für die verschiedenen Wirkstoffverhältnisse wie folgt gruppiert:

- Orale Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffverhältnis (2:1, 4:1 und 7:1), die weitestgehend für die selben Anwendungsgebiete genehmigt sind.
- Zwei Wirkstoffverhältnisse für die intravenöse Applikation (5:1 und 10:1), die für die selben Anwendungsgebiete genehmigt sind.
- Augmentin ES (Extrastark) und Sustained Release (SR, Retard), die für speziellen klinischen Bedarf in Verbindung mit dem Auftreten resistenter Pathogene entwickelt wurden. Diese Anwendungsgebiete unterscheiden sich von denen für Formulierungen mit niedrigerem Wirkstoffverhältnis.
- Die Formulierungen mit einem Wirkstoffverhältnis von 8:1, die für die allgemeine Anwendung bei Personen mit normaler Nierenfunktion bestimmt und nur in Frankreich genehmigt sind. Diese Präparate haben spezielle Anwendungsgebiete.

### ANWENDUNGSGEBIETE, DIE MEHREREN AUGMENTIN-WIRKSTOFFVERHÄLTNISSEN GEMEINSAM SIND:

#### Tonsillitis

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen räumte ein, dass Augmentin als Arzneimittel nicht die erste Wahl zur Behandlung einer akuten Streptokokken-Tonsillitis ist, nichtsdestotrotz aber als mögliche Alternative für die Behandlung von Patienten mit mehreren wiederkehrenden Episoden einer Streptokokken-Tonsillitis empfohlen wird, weil Augmentin Streptokokken aus dem Nasopharynx nachweislich in großer Zahl eliminiert. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist Augmentin daher eine wirksame Behandlung gegen rezidivierende Tonsillitis, da es generell gegen Infektionen der oberen Atemwege wirksam ist und häufig eingesetzt wird und außerdem auch gegen grampositive und gramnegative Kokken und Anaerobier wirkt. Darüber hinaus schützt die Clavulansäure Amoxicillin vor Wechselwirkungen, wenn Infektionen polymikrobiell sind oder wenn  $\beta$ -Laktamase erzeugende Nichtpathogene vorhanden sein könnten. Der CHMP verwies darauf, dass Tonsillitis/Pharyngitis und unkomplizierte Sinusitis häufig viralen Ursprungs sind. Wenn Bakterien die Ursache sind, handelt es sich bei dem Pathogen meistens um *S. pyogenes*, das stets penicillinsensitiv ist und mit Amoxicillin alleine oder mit Penicillin behandelt werden kann. Die Behandlung einer rezidivierenden Tonsillitis mit Augmentin beruht auf der Annahme, dass Betalaktamasen anderer Bakterien der Mundhöhle ihre Betalaktamase in die Umgebung abgeben und so ungeschützte Penicilline inaktivieren. Der CHMP war der Ansicht, dass die vorliegenden Nachweise für dieses Anwendungsgebiet nicht ausreichen, sofern sie nicht durch klinische Daten untermauert werden, und entfernte dieses Anwendungsgebiet aus allen Formulierungen.

#### Septikämie

Der CHMP verlangte generell die Entfernung der Indikation Septikämie, da der Septikämieherd angemessen behandelt werden müsse und diese Indikation daher nicht akzeptabel sei. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Entfernung der Indikation Septikämie aus den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aller oralen und parenteralen Formulierungen zu.

### ANWENDUNGSGEBIETE, DIE AUGMENTIN MIT DEN WIRKVERHÄLTNISSEN 2:1, 4:1, 7:1 UND 8:1 (ORAL) GEMEINSAM SIND

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug für Augmentin mit den Wirkstoffverhältnissen 2:1, 4:1, 7:1 und 8:1 dieselben Anwendungsgebiete vor, die gemeinsam erörtert werden. Randomisierte klinische Studien bei Erwachsenen haben die Äquivalenz verschiedener Dosierungen bei mehreren ambulant erworbenen Infektionen und in der Pädiatrie bestätigt.

#### Infektionen des Urogenitaltraktes

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass diese allgemeine Indikation nicht akzeptabel ist, da weder Amoxicillin/Clavulansäure noch Amoxicillin derzeit für die Behandlung von Krankheiten, die von *N. gonorrhoeae* verursacht werden indiziert sind. Nach der Prüfung der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen erkannte der CHMP Augmentin als geeignetes Arzneimittel für die beanspruchten Indikationen Zystitis und Pyelonephritis an. Bei vielen Pathogenen, die bei Infektionen des Urogenitalsystems relevant sind, gibt es zwar Resistenzraten von >10 % gegen Augmentin, aber das Präparat gilt als geeignete Alternative, da dieses Problem auf alle antimikrobiellen Substanzen mit dieser Indikation zutrifft, sodass sich die Wahl des Präparats nach dem Patienten und der epidemiologischen Situation richtet. Der CHMP nahm die Anwendungsgebiete „Zystitis“ und „Pyelonephritis“ an.

#### Intraabdominale Sepsis

Bei intraabdominaler Sepsis wird Amoxicillin/Clavulansäure nicht empfohlen. Eine empirische antibiotische Behandlung muss ein breites Spektrum sowohl aerober als auch anaerober Pathogene abdecken. Augmentin verfügt über die entsprechende Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD), von der aus auf klinische Wirksamkeit gegen grampositive und viele gramnegative Pathogene, einschließlich anaerober Pathogene, geschlossen werden könnte, und durchdringt das Peritoneum in ausreichendem Maße. Aufgrund dieser Merkmale ist es ein geeignetes Antibiotikum gegen intraabdominale Infektionen. Der CHMP billigte die Daten und die Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Insbesondere die polymikrobielle Natur intraabdominaler Infektionen und die jüngst erfolgte Anwendung von Augmentin in kontrollierten Studien sprechen für die Anwendung des Präparats sowohl bei einer empirischen intravenösen Anfangsbehandlung wie auch als orale Anschlusstherapie nach Umstellung von einer intravenösen Behandlung. Diese Anwendung wird auch von mehreren Leitliniendokumenten unterstützt, und der CHMP nahm das Anwendungsgebiet „Intraabdominale Infektionen“ für die intravenösen Formulierungen von Augmentin an.

#### Infektionen der oberen Atemwege

Der CHMP nahm die klinischen Studien, in denen die Wirksamkeit der verschiedenen Dosierungen von Amoxicillin/Clavulansäure bei rezidivierender Tonsillitis verglichen wurde, zur Kenntnis, sowie, dass eine Reihe einzelstaatlicher Leitlinien Augmentin oder Penicillin + Betalaktaminhibitoren als Erstlinientherapie bei akuter Mittelohrentzündung (akute Otitis media, AOM), üblicherweise eine bakterielle Superinfektion, mit purulentem oder mikropurulentem Mittelohrausfluss empfiehlt. Eine akute Mittelohrentzündung tritt bei Erwachsenen selten auf, aber die verursachenden Bakterien sind die selben wie bei Kindern, sodass auch die Therapiewahl gleich ist. Eine empfohlene Therapie ist Amoxicillin/Clavulansäure, insbesondere, wenn keine bakteriologischen Marker vorliegen. Bei anderen Infektionen als einer akuten Mittelohrentzündung wird eine Anfangsbehandlung mit Antibiotika in der Regel nicht empfohlen. Insgesamt ist die Indikation hinreichend anerkannt, und der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Anwendungsgebiet auf „akute Mittelohrentzündung“ einzuschränken ist.

#### Infektionen der unteren Atemwege und akute Bronchitis

Den Leitlinien zufolge sollte bei Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege in folgenden Fällen eine antibiotische Behandlung in Betracht gezogen werden: Bei vermuteter oder bestätigter Pneumonie, bestimmten Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung bei Patienten im Alter > 75 Jahren und mit Fieber, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und schwer wiegenden neurologischen Krankheiten. Diese Indikationen sind in allen EU-Ländern genehmigt, und Augmentin ist in mehreren einzelstaatlichen Leitlinien als wirksame Behandlung anerkannt. In Bezug auf eine akute Bronchitis bei Kindern besagen die Leitlinien, dass eine antibiotische Behandlung bei einem

durchschnittlichen Patienten mit unkomplizierter Infektion der unteren Atemwege unter hausärztlicher Versorgung ohne Verdacht auf Pneumonie nicht besser wirkt als ein Placebo. Eine Cochrane-Übersichtsarbeit (Cochrane Review) gelangte zu dem Schluss, dass eine antibiotische Behandlung bei Patienten mit akuter Bronchitis einen mäßigen Nutzen mit sich bringt, der gegenüber den Nebenwirkungen der Behandlung nicht überwiegt. Nach Ansicht des CHMP ist eine Bronchitis im stark akuten Fall viraler Ätiologie, und die systematische Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung ist somit fraglich. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zog akute Bronchitis als Anwendungsgebiet zurück, da der Wortlaut „*Akute Exazerbationen einer (adäquat diagnostizierten) chronischen Bronchitis*“ das Anwendungsgebiet angemessener widerspiegelt.

#### Infektionen der Haut und Weichteile

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass Amoxicillin/Clavulansäure bei unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen geprüft wurde, darunter auch bei Wundinfektion, Abszess, Zellulitis, Furunkulose und Impetigo. In Bezug auf Haut- und Weichteilinfektionen sind verschiedene vergleichende und nicht-vergleichende Studien bei Erwachsenen und bei Kindern durchgeführt worden. Was Zellulitis anbelangt, war der CHMP der Ansicht, dass eine Therapie bei einem typischen Fall von Erysipel oder Zellulitis ein Antibiotika beinhalten sollte, das gegen Streptokokken wirksam ist, und bezeichnete Amoxicillin/Clavulansäure daher als mögliche Alternative für die Behandlung unkomplizierter Haut- und Weichteilinfektionen. Bei Tierbissen richtet sich die Anwendung oraler oder parenteraler Antibiotika nach der Tiefe und dem Schweregrad der Wunde und nach der verstrichenen Zeit seit dem Biss. Der CHMP pflichtete bei, dass Amoxicillin/Clavulansäure eine gängige Erstlinientherapie zur Behandlung von Tierbissen ist und nahm daher folgenden Wortlaut an: „*Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse und schwerer Dentalabszess sich mit ausbreitender Zellulitis.*“

#### Knochen- und Gelenkinfektionen

Knocheninfektionen sind eine diagnostische oder therapeutische Herausforderung, da zahlreiche exogene und endogene Faktoren zur Ausbildung einer Knochen-/Gelenkinfektion beitragen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte keine Belegdaten für diese Indikation vor, sondern schlug eine Neuklassifizierung dieser Indikation als Osteomyelitis vor, was er ausführlich begründete, unter anderem mit einer Erörterung der PK/PD-Daten. Darüber hinaus wurden Daten über einige Hundert Patienten und eine Zusammenfassung der klinischen Belegdaten für die Behandlung von Osteomyelitis eingereicht. Aus den Daten zur Sicherheit geht hervor, dass sich Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen bei längerer Anwendung im Vergleich zu kürzeren Therapiezyklen nicht erhöhen. Was die geeignete Behandlungsdauer anbelangt, liegen Unstimmigkeiten vor, da andere Faktoren, wie beispielsweise der Umfang der Infektion, die Art des Pathogens, das klinische Ansprechen und das Vorhandensein zugrunde liegender Risikofaktoren, wichtige Erwägungen sind. Die aktuellen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels besagen jedoch lediglich, dass Patienten, die eine Therapie über 14 Tage hinaus erhalten, engmaschig zu überwachen sind. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beendete diese Ausführungen mit dem Schluss, dass eine Augmentin-Therapie gegen Osteomyelitis zu Beginn parenteral erfolgen und anschließend auf eine orale Behandlung umgestellt werden sollte. Augmentin gilt für die Behandlung von Osteomyelitis als geeignet. Dafür sprechen das PK/PD-Profil des Präparats, seine Wirksamkeit gegen MSSA und Gramnegative (sensitive Isolate) und die Wirksamkeit gegen Anaerobier bei polymikrobiellen Infektionen. Die intravenösen und oralen Formulierungen erleichtern die Umstellung bzw. eine Folgetherapie ausgehend von einer intravenösen Anfangstherapie zu einer oralen Anschlussbehandlung. Der CHMP akzeptierte die Argumente und pflichtete bei, dass Augmentin für dieses Anwendungsgebiet geeignet ist. Der CHMP nahm folgendes Anwendungsgebiet an:

„*Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.*“

Einen weiteren Diskussionsschwerpunkt bildete die Behandlungsdauer, und der CHMP stimmte einer Änderung von Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu. Der CHMP nahm folgenden Wortlaut an:

„Die Therapiedauer richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten. Manche Infektionen (z. B. Osteomyelitis) erfordern längere Behandlungen. Die Behandlung sollte ohne erneute Überprüfung einen Zeitraum von 14 Tagen nicht überschreiten. Siehe auch Abschnitt 4.4 bezüglich einer längeren Therapie.“

#### **ANWENDUNGSGEBIETE FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNISS VON 2:1 (ORAL)**

In vielen Ländern ist das Wirkstoffverhältnis von 2:1 eine gängige Dosierung und wurde in zahlreichen klinischen Studien geprüft. Viele davon sind von unabhängigen Forschungsgruppen und Wissenschaftlern durchgeführt worden. Die meisten Daten stammen aus der umfangreichen veröffentlichten Fachliteratur und umfassen Vergleichsdaten mit anderen Antibiotika bei einer Reihe von Infektionen, bei denen Augmentin indiziert ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Übersicht über die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete vor und erörterte unter Bezugnahme der klinischen Entwicklung, der klinischen Studien und der klinischen Leitlinien jede Gruppe von Anwendungsgebieten. Die wichtigsten Anwendungsgebiete für das Augmentin-Wirkstoffverhältnis von 2:1 sind Infektionen des Urogenitaltraktes, Atemwegsinfektionen und Haut- und Weichteilinfektionen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte auch die PK/PD-Daten für das Wirkstoffverhältnis von 2:1 dar und verwies darauf, dass die Zeit, während der die Plasmakonzentration über der MIC (= Minimal Inhibitory Concentration = Minimale Hemm-Konzentration (MHK)) des Erregers liegt ( $T > MIC$ ), die Wirksamkeit von Betalactam-Antibiotika bestimmt.

Der CHMP prüfte die Anwendungsgebiete für das Wirkstoffverhältnis von 2:1 unter Berücksichtigung des wachsenden Resistenzspektrums der kausativen Erreger und des Risikos der Unterdosierung bei der Behandlung von Bakterien mit höheren MIC-Werten und höherer Resistenzentwicklung. Das Entstehungsmuster nicht-penicillinsensitiver Stämme und die derzeitigen Resistenzraten weisen in Europa starke Unterschiede auf, zumal sich die Resistenzraten auch im Lauf der Zeit verändern. Darüber hinaus sollte auch die Anzahl der Stämme mit intermediärer Penicillinsensitivität in Betracht gezogen werden, die höhere Konzentrationen von Amoxicillin erforderlich machen. In einigen Ländern hat sich die Zahl penicillinresistenter Vertreter der Art *Streptococcus pneumoniae* im Lauf der Zeit nicht verändert, wohingegen die Tendenz in Richtung einer Resistenz von *S. pneumoniae* aus ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen und Bakteriämien keinen Hinweis auf eine langfristige Zunahme der Nicht-Sensitivität erkennen lässt. Daraus lässt sich folgern, dass niedrigere Amoxicillindosen, wie sie im Rahmen einiger derzeit genehmigter Dosierungen eingesetzt werden, ausreichend sind. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützen die PK/PD-Daten die fortgesetzte Anwendung der oralen Formulierung mit einem Wirkstoffverhältnis von 2:1. Ferner sei diese Formulierung nach wie vor gegen viele Pathogene wirksam.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine Reihe harmonisierter Anwendungsgebiete vor, die mit den Wirkstoffverhältnissen 2:1 und 4:1 behandelbar seien, und berücksichtigte dazu klinische Daten,  $T > MIC$ -Werte, lokale und einzelstaatliche Leitlinien und Veröffentlichungen in Peer-Review-Fachzeitschriften. Die verschiedenen Wirkstoffverhältnisse geben dem verschreibenden Arzt, abhängig von der Art der Infektion, maßgeblichen Patientenfaktoren und darüber hinaus den lokalen bzw. regionalen Sensitivitäten der vermutlich beteiligten Pathogene, eine gewisse Wahlmöglichkeit bei der Behandlung von Infektionen. Die Zeit, während der die Plasmakonzentration über der MIC (= Minimal Inhibitory Concentration = Minimale Hemm-Konzentration (MHK)) des Erregers liegt ( $T > MIC$ ), ist eine der Hauptdeterminanten der Wirksamkeit von Betalactam-Antibiotika. Dieser Sachverhalt wurde in *In-vitro*-Studien und in zahlreichen tierexperimentellen Modellen *in vivo* aufgezeigt und durch klinische Prüfdaten bestätigt. In zahlreichen Mitgliedstaaten ist die Resistenz von *S. pneumoniae* gegen Amoxicillin derzeit gering, d. h. der MIC-Wert liegt mehrheitlich bei  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Aus PK/PD-Analysen lässt sich ableiten, dass die orale Formulierung von Augmentin mit einem Wirkstoffverhältnis von 2:1 (250/125 mg) TID *S. pneumoniae*-Stämme, deren MIC-Werte für Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure bei  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  liegen, mit maximaler Wirksamkeit eliminieren würde, wohingegen das Wirkstoffverhältnis von 4:1 (500/125 mg) TID gegen Stämme mit einem MIC-Wert von  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  wirksam wäre. Die veröffentlichten Daten zur PK/PD von Amoxicillin belegen daher die vorhandene Wirksamkeit der

oralen Formulierung von Augmentin mit einem Wirkstoffverhältnis von 250/125 mg (2:1) TID und 500/125 mg (4:1) TID gegen viele Pathogene.

Darüber hinaus kann bereits eine sehr niedrige Konzentration von Clavulansäure (0,12 mg/l) die Sensitivität dieser Isolate gegenüber Amoxicillin wiederherstellen. Die Einheitsdosis von Clavulansäure (125 mg) für die Formulierungen 2:1 und 4:1 entspricht der anderer oraler Augmentin-Formulierungen. Diese Konzentration ist ausreichend, um die Ziel- $\beta$ -Laktamasen zu hemmen. Die tägliche Clavulansäuredosis richtet sich somit nach der Häufigkeit der Anwendung und nicht nach der Formulierung. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zeigen alle verfügbaren wissenschaftlichen Daten, die klinischen Daten, die T>MIC-Werte, die Leitlinien und Veröffentlichungen, dass die Augmentin-Wirkstoffverhältnisse von 2:1 und 4:1 in einem breiten Indikationsspektrum wirksam sind und eine angemessene klinische Bekämpfung der wichtigsten, an diesen Infektionen beteiligten Pathogenen ermöglichen. Die Verfügbarkeit des Wirkstoffverhältnisses von 2:1 bedeutet für den Arzt, weiterhin ein wertvolles Breitspektrumantibiotikum an der Hand zu haben, das sich für die Behandlung verschiedener bakterieller Infektionen bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen eignet, besonders in Bereichen mit niedrigem Resistenzgrad, in denen die Zielorganismen noch auf dieses Wirkstoffverhältnis ansprechen. Entsprechend ist auch das Wirkstoffverhältnis von 4:1 für die Dosisgabe gut etabliert und eine wertvolle Möglichkeit zur Behandlung leichter bis mittelschwerer sowie schwererer Infektionen in Bereichen, in denen bakterielle Resistenz kein signifikantes Problem darstellt.

Der CHMP war der Ansicht, dass eine Dosis von 125 mg dreimal täglich aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Clavulansäure und des PK/PD-Profiles dieses  $\beta$ -Laktamaseinhibitors nicht überschritten werden sollte. Die Tageshöchstdosis von Amoxicillin mit einem Wirkstoffverhältnis von 2:1 beträgt 750 mg. Der Datenlage zufolge ist diese Tagesdosis nur für Pathogene mit einem MIC<sub>90</sub> von  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  geeignet, d. h. Pathogene, bei denen die Zeit, während der die Plasmakonzentration über der MIC liegt,  $\geq 40$  % beträgt. Das Wirkstoffverhältnis von 2:1 ist daher für Bereiche geeignet, in denen es derzeit keine gravierenden Probleme mit nicht-penicillinsensitiven Pneumokokken gibt. Der CHMP äußerte Bedenken bezüglich der Möglichkeit künftiger dezentralisierter Verfahren (DCP) und von Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP), bei denen Mitgliedstaaten, in denen das Wirkstoffverhältnis von 2:1 nicht verfügbar ist und in denen Probleme mit nicht-penicillinsensitiven Pneumokokken vorliegen, um die Genehmigung ersucht werden. Um dieser Situation zuvorzukommen, legt der CHMP Folgendes dar:

*„Nicht alle der möglichen Darreichungsformen von Augmentin sind für die Anwendung in allen EU-Ländern geeignet. Die Wahl der in einem Mitgliedstaat der EU anzuwendenden Darreichungsformen muss auf die Prävalenz bestimmter Arten bakterieller Resistenz abgestimmt werden, hinsichtlich der es erhebliche Unterschiede zwischen EU-Ländern gibt und die sich im Lauf der Zeit unvermeidlich ändern wird. Etwaigen künftigen Anträgen auf eine Zulassung für das Inverkehrbringen für Augmentin sollte daher eine Argumentation der Eignung solcher Darreichungsformen für den jeweiligen betroffenen Mitgliedstaat beigefügt werden. Insbesondere bezieht sich dies auf eine Darlegung der Prävalenz nicht-penicillinsensitiver Pneumokokken in dem betroffenen Mitgliedstaat und die Adäquanz der von den in Betracht kommenden Darreichungsformen zur Behandlung dieser Organismen abgegebenen Amoxicillindosis. Beispielsweise sind die Tabletten zu 250/125 mg nicht für die Anwendung in einem EU-Mitgliedstaat geeignet, in dem derzeit nicht-penicillinsensitive oder penicillinresistente Formen von Streptococcus pneumoniae vorkommen, weil die von dieser Darreichungsform abgegebene Amoxicillin-Tagesdosis (750 mg) nicht ausreichend ist, um diese Bakterien zu behandeln. Darüber hinaus wird davon abgeraten, die Tagesdosis von Amoxicillin zu erhöhen, indem pro Tag eine größere Zahl der Tabletten zu 250/125 mg eingenommen wird, da dies zur Anwendung einer unnötig hohen Dosis von Clavulansäure führen würde. Es sollte stattdessen eine alternative Darreichungsform von Augmentin gewählt werden.“*

Der CHMP befasste sich auch mit der Argumentation in Verbindung mit den gemeinsamen Anwendungsgebieten der Wirkstoffverhältnisse 2:1, 4:1, 7:1 und 8:1. Folgender harmonisierter Wortlaut wurde für die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels vereinbart und vom CHMP angenommen:

- *Akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Zystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Zellulitis*
- *Tierbisse*
- *Schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis.*

#### **ANWENDUNGSGEBIETE FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 4:1 (ORAL)**

Das Wirkstoffverhältnis von 4:1 ist heute in Europa weitgehend genehmigt, und die Genehmigung der TID-Dosierung im Jahr 1984 wurde von klinischen Studien bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unterstützt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nannte die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete und erörterte insbesondere die Indikationen im Urogenitaltrakt, abdominale Infektionen, Atemwegsinfektionen und Haut- und Weichteilinfektionen, wobei er zahlreiche klinische Studien und Leitlinien zitierte, in denen die Anwendung des Wirkstoffverhältnisses von 4:1 empfohlen wird. Er gelangte zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Augmentin im Wirkstoffverhältnis von 4:1 für die beantragten Anwendungsgebiete belegt ist und Patienten und verschreibenden Ärzten eine wertvolle Möglichkeit zur Behandlung leichter bis mittelschwerer sowie schwererer Infektionen in Bereichen an die Hand gibt, in denen bakterielle Resistenz kein signifikantes Problem darstellt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte die für das Wirkstoffverhältnis von 2:1 vorgebrachten Argumente und verwies darauf, dass die oralen Formulierungen mit einem Wirkstoffverhältnis von 4:1 gegen viele Pathogene aktiv sind und ihre Anwendung daher gerechtfertigt sei.

Der CHMP stimmte den Hauptschlussfolgerungen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu. Neue Studien zum Vergleich der Wirksamkeit der Wirkstoffverhältnisse 4:1 und 8:1 zeigten allerdings eine klare Unterlegenheit des Wirkstoffverhältnisses von 4:1, wenn es sich bei dem kausativen Erreger um Bakterien mit höherem MIC-Wert handelt. Gegenüber den im Zusammenhang mit dem Wirkstoffverhältnis von 2:1 erörterten Anwendungsgebieten besteht der einzige Unterschied aus einer erhöhten Amoxicillindosis von 0,5 g TID (Erwachsene). Aufgrund dieser Erhöhung der Amoxicillindosis ist dieses Wirkstoffverhältnis eindeutig geeigneter als das Wirkstoffverhältnis von 2:1 und könnte zumindest in einigen Bereichen für bestimmte Indikationen geeignet sein. Das größte Problem sind die enormen regionalen und sogar lokalen Unterschiede innerhalb Europas und der Länder. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine übergreifende Argumentation der Begründung der Anwendung von Augmentin mit einem Wirkstoffverhältnis von 2:1 und 4:1 vor. Der CHMP befasste sich ausführlicher mit dem Wirkstoffverhältnis von 4:1 und stellte fest, dass die Tageshöchstdosis an verabreichtem Amoxicillin bei 1 500 mg liegt. Nach den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten ist diese Tagesdosis nur für Pathogene mit einem MIC<sub>90</sub> von ≤ 2 µg/ml geeignet, d. h. die erforderliche T>MIC liegt nur bei solchen Pathogenen bei ≥ 40 %. Das Wirkstoffverhältnis von 4:1 wird daher gegen penicillinresistente *S. pneumoniae* als unwirksam erachtet.

Der CHMP befasste sich auch mit der Argumentation in Verbindung mit den gemeinsamen Anwendungsgebieten der Wirkstoffverhältnisse 2:1, 4:1, 7:1 und 8:1. Folgender harmonisierter Wortlaut wurde für die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels vereinbart und vom CHMP angenommen:

- *Akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Akute Mittelohrentzündung*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Zystitis*
- *Pyelonephritis*



- *Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis*
- *Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.*

#### **ANWENDUNGSGEBIETE FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNISS VON 7:1 (ORAL)**

Das Wirkstoffverhältnis von 7:1 wurde für die BID-Dosierung entwickelt, um den Anwendungskomfort und damit die Therapieeinhaltung gegenüber den ursprünglichen TID-Behandlungen mit niedrigerem Wirkstoffverhältnis zu verbessern, da die Dosiseinnahme in der Tagesmitte unpraktisch war und weil die BID-Dosierung inzwischen üblicher ist als eine TID-Dosierung. Das Wirkstoffverhältnis wurde in den 1990er Jahren genehmigt. Sowohl in der Suspension für Erwachsene als auch in der Suspension für Kinder/Jugendliche bleibt die Einheitsdosis der Clavulansäure unverändert, wird nun aber BID und nicht mehr TID gegeben. Dennoch ist die Dosis ausreichend, um Amoxicillin vor der Einwirkung von Betalaktamasen zu schützen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete auf und ging speziell auf die Anwendung des Präparats bei Haut- und Weichteilinfektionen und rezidivierender Tonsillitis, Mittelohrentzündung, Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis), Infektionen der unteren Atemwege und Infektionen der Harnwege sowie auf Infektionen der oberen Atemwege und Infektionen des Urogenitaltraktes ein. Außerdem erörterte er die PK/PD und zeigte die bakteriologische Äquivalenz der Formulierungen BID und TID auf. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist das Wirkstoffverhältnis von 7:1 in der klinischen Praxis hinreichend etabliert, und er führte Leitlinien auf, in denen Augmentin empfohlen wird. Schlussfolgernd verwies er darauf, dass den Ärzten mit dem Wirkstoffverhältnis von 7:1 ein wertvolles Breitspektrumantibiotikum zur Verfügung steht, das für die Behandlung verschiedener bakterieller Infektionen bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen geeignet ist. Die Anwendungsgebiete werden durch klinische Daten, T>MIC-Werte und Veröffentlichungen in Peer-Review-Fachzeitschriften gestützt.

Der CHMP befasste sich auch mit der Argumentation in Verbindung mit den gemeinsamen Anwendungsgebieten der Wirkstoffverhältnisse 2:1, 4:1, 7:1 und 8:1. Folgender harmonisierter Wortlaut wurde für die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels vereinbart und vom CHMP angenommen:

- *Akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Akute Mittelohrentzündung*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Zystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis.*
- *Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.*

#### **ANWENDUNGSGEBIET FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNISS VON 8:1 (ORAL)**

Das Augmentin-Wirkstoffverhältnis von 8:1 wurde 1990 zugelassen. Seine Entwicklung erfolgte als Reaktion auf Bedenken hinsichtlich der zunehmenden Prävalenz resistenter *S. pneumoniae*-Stämme in Frankreich, vor allem bei kleinen Kindern mit akuter Mittelohrentzündung. Zu jener Zeit wurde für die Behandlung von Infektionen bei Kindern üblicherweise Augmentin im Wirkstoffverhältnis von 4:1 eingesetzt. Die im Wirkstoffverhältnis von 4:1 enthaltene niedrigere Amoxicillindosis wurde als unzureichend erachtet, um die zur Eliminierung von *S. pneumoniae*-Stämmen mit verminderter Sensitivität gegenüber Penicillin erforderlichen MIC-Konzentrationen von Amoxicillin zu erzielen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete auf und erörterte Daten aus klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten und Erwachsenen, die eine Behandlung gegen Mittelohrentzündung und Harnwegsinfektionen erhielten.

Diese Daten belegen die Bioäquivalenz der Behandlung von Erwachsenen mit einem Wirkstoffverhältnis von 8:1 und der Behandlung von Kindern/Jugendlichen mit einem Wirkstoffverhältnis von 8:1 sowie die Wirksamkeit des Wirkstoffverhältnisses von 8:1 BID bei Erwachsenen. Entsprechend ist diese Dosierung in Frankreich inzwischen bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Erwachsenen wie ambulant erworbene Pneumonie (CAP), akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (AECB), akute Bronchitis, akute Mittelohrentzündung (AOM) und Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis) gut etabliert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nannte auch eine Anzahl veröffentlichter Studien und ging auf sonstige Anwendungsgebiete ein, wie beispielsweise Haut- und Weichteilinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Abdominalinfektionen, entzündliche Beckenerkrankungen, Harnwegsinfektionen und Infektionen des Zahn- und Kieferapparats. Schließlich erörterte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch noch die PK/PD des Wirkstoffverhältnisses von 8:1. Seiner Ansicht nach lassen die mittleren T>MIC-Werte im Steady-State die Vorhersage zu, dass diese TID gegebene Formulierung *S. pneumoniae*-Stämme, deren MIC-Werte für Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure bei  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  liegen, mit maximaler Wirksamkeit eliminiert und auch gegen Stämme mit einem MIC-Wert von  $4 \mu\text{g/ml}$  gewisse Wirksamkeit zeigt. Bei schweren Infektionen und Pathogenen mit höheren MIC-Werten ist das Wirkstoffverhältnis von 8:1 gegen viele der beabsichtigten Pathogene wirksam. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bemerkte abschließend, dass das Wirkstoffverhältnis von 8:1 für die Behandlung bestimmter Infektionen geeigneter ist als das Wirkstoffverhältnis von 4:1, und dass die *In-vivo*-Ergebnisse die Vorhersage auf der Grundlage der PK/PD-Daten unterstützen, nämlich dass Augmentin 8:1 gegen Infektionen wirksam ist, die von *S. pneumoniae* mit hohem Amoxicillin-MIC-Wert ( $2\text{-}4 \mu\text{g/ml}$ ) verursacht werden.

Der CHMP war der Ansicht, dass das Wirkstoffverhältnis 8:1 in Bezug auf die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit mit dem Wirkstoffverhältnis 7:1 vergleichbar ist. Der CHMP befasste sich auch mit der Argumentation in Verbindung mit den gemeinsamen Anwendungsgebieten der Wirkstoffverhältnisse 2:1, 4:1, 7:1 und 8:1. Folgender harmonisierter Wortlaut wurde für die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels vereinbart und vom CHMP angenommen:

- *Akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Akute Mittelohrentzündung*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Zystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis*
- *Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.*

#### **ANWENDUNGSGEBIETE FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 14:1 (ORAL - ES)**

Augmentin ES (extrastark), Suspension für die Anwendung in der Pädiatrie, wurde auf der Grundlage klinischer Studien bei akuter Mittelohrentzündung und von PK/PD-Daten aus Tiermodellen entwickelt, um die Eliminierung penicillinresistenter *S. pneumoniae* (PRSP) mit Penicillin-MIC-Werten bis zu einschließlich  $4 \mu\text{g/ml}$  zu verbessern. Dieses Wirkstoffverhältnis deckte eine Versorgungslücke, auf die in Behandlungsleitlinien hingewiesen wurde, die erhöhte Amoxicillindosierungen für die Behandlung von Atemwegsinfektionen empfahlen, insbesondere in Bereichen mit hoher Prävalenz resistenter *S. pneumoniae*, insbesondere PRSP. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nannte die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete und ging in seiner Erörterung auf Atemwegsinfektionen, akute Mittelohrentzündung, ambulant erworbene Pneumonie, Tonsillo-Pharyngitis und Sinusitis, Haut- und Weichteilinfektionen und Harnwegsinfektionen ein. Er war damit einverstanden, die Indikation Haut- und Weichteilinfektionen

und Tonsillo-Pharyngitis sowie die anfangs vorgeschlagene Indikation Harnwegsinfektionen herauszunehmen.

Die Entwicklung von Augmentin ES (14:1) beruhte auf PK/PD-Daten sowie auf klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit. Das zweimal täglich anzuwendende Präparat liefert eine erhöhte Amoxicillindosis, wobei die Clavulansäuredosis gleich ist wie in dem bestehenden Augmentin mit dem Wirkstoffverhältnis von 7:1. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden die Anwendungsgebiete von den klinischen Daten, den PK/PD-Daten und von Veröffentlichungen gestützt, und das Wirkstoffverhältnis sei somit für diese Anwendungsgebiete geeignet. Der CHMP stellte fest, dass Augmentin ES für die pädiatrische Anwendung bei persistierender oder rezidivierender akuter Mittelohrentzündung untersucht worden war, wo es Risikofaktoren hinsichtlich der Beteiligung von Betalaktamase erzeugenden Stämmen oder von *S. pneumoniae* mit verminderter Penicillinsensitivität gibt. Aufgrund solcher wirkstoffresistenten Pathogene könnte diese hoch dosierte Formulierung für die Behandlung von CAP akzeptabel sein. Allerdings wurde keine unterstützende Dokumentation für Anwendungsgebiete außer AOM und CP vorgelegt, sodass die anderen Anwendungsgebiete herausgenommen werden sollten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen räumte ein, dass sich das Phase-III-Prüfprogramm nur mit AOM befasste und dass die anderen Indikationen wie CAP, ABS und Haut- und Weichteilinfektionen auf der Grundlage von PK/PD-Prinzipien extrapoliert worden sind, da Ergebnisse aus AOM-Studien gezeigt haben, dass das PK/PD-Konzept den klinischen Behandlungsausgang vorhersagen kann. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte ausführliche Begründungen für die Beibehaltung der Indikation akute bakterielle Sinusitis (ABS) vor.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass es wegen des Mangels an Wirksamkeitsdaten nicht angebracht sei, von der Wirksamkeit bei AOM auf eine Wirksamkeit bei ABS zu schließen. Was CAP anbelangte, wurde das Wirkstoffverhältnis von 14:1 als zur Behandlung von Infektionen mit PRSP angemessen erachtet. Obwohl keine klinischen Daten zur Wirksamkeit bei CAP bei Kindern vorliegen, wird eine Extrapolation von den Erfahrungen bei Erwachsenen für möglich erachtet. Darüber hinaus wurde in Betracht gezogen, die Anwendung von Augmentin auf Indikationen zu beschränken, bei denen beide Komponenten benötigt werden. Da Augmentin ES bei der Behandlung penicillinresistenter *S. pneumoniae* geprüft worden war, wurde ein Hinweis beibehalten, der die verschreibenden Ärzte darauf aufmerksam macht, dass dieses Wirkstoffverhältnis für die Anwendung bei der Behandlung von Infektionen geeignet ist, die von penicillinresistentem *S. pneumoniae* verursacht bzw. vermutlich verursacht werden. Schließlich vereinbarte und nahm der CHMP folgenden harmonisierten Wortlaut an, der in die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen ist:

*„Augmentin ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Kindern im Alter von mindestens 3 Monaten und einem Körpergewicht von unter 40 kg indiziert, die von penicillinresistentem Streptococcus pneumoniae verursacht werden bzw. vermutlich verursacht werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.1):*

- *Akute Mittelohrentzündung*
- *Ambulant erworbene Pneumonie.*

#### **ANWENDUNGSGEBIETE FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 16:1 (ORAL - SR)**

Nachdem Augmentin in TID- und BID-Dosierung in den Verkehr gebracht worden war, hat sich die Resistenz gegen Penicilline bei Atemwegspathogenen generell beträchtlich erhöht. Viele Leitlinien für Indikationen wie CAP und ABRS empfehlen daher höhere Amoxicillindosen um sicherzustellen, dass durch resistente Pathogene verursachte Infektionen nach wie eliminiert werden können und die Möglichkeit der Ausbreitung reduziert wird. Als Reaktion auf diesen neuen Bedarf in der Medizin wurde Augmentin SR (Retard) entwickelt. Bei Augmentin SR (Retard) handelt es sich um eine pharmakokinetisch erweiterte Formulierung zur Maximierung der PK/PD, die als wirksamere

Therapie gegen Pathogene mit verminderter Sensitivität gegen Amoxicillin und Penicillin, insbesondere *S. pneumoniae*, eingesetzt werden kann. Die Tablette enthält eine Schicht aus Amoxicillintrihydrat zur sofortigen Freisetzung (562,5 mg) und Clavulansäure (62,5 mg) und eine Schicht aus Retard-Natriumamoxicillin (437,5 mg). Die PK der Clavulansäurekomponenten entspricht der konventioneller Augmentin-Formulierungen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte die derzeit genehmigten Anwendungsgebiete für Augmentin SR auf und erörterte eine Reihe von Anwendungsgebieten sowie die PK/PD im Detail. Er wies darauf hin, dass *In-vivo*-Daten die Wirksamkeit von Augmentin SR gegen Infektionen belegen, welche von *S. pneumoniae* mit hohem Amoxicillin-MIC-Wert (4-8 µg/ml) verursacht werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwies auf die Ergebnisse der Phase-III-Prüfung, welche die prognostizierte Wirksamkeit von Augmentin SR im klinischen Umfeld bestätigen, und zitierte mehrere Leitlinien, die Augmentin SR in der klinischen Praxis etablieren.

Der CHMP stellte fest, dass die Entwicklung dieses Wirkstoffverhältnisses zwar auf PK/PD-Prinzipien beruht, aber keine echte PK/PD-Analyse in der klinischen Datenbank durchgeführt worden ist. In seiner Antwort wies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darauf hin, dass Augmentin SR zur Schließung einer offenen Behandlungslücke in der Medizin (Eliminierung von penicillinresistentem *S. pneumoniae* mit Penicillin-MIC-Werten von  $\geq 2$  µg/ml bei Atemwegsinfektionen) entwickelt worden war und dass das klinische Entwicklungsprogramm PK-Studien beinhaltete, um die erweiterten PD-Eigenschaften zu prüfen. Die geprüften Daten zeigen den klinischen Nutzen der SR-Formulierung und bilden die wissenschaftliche Basis zur Genehmigung der derzeitigen einzelstaatlichen Genehmigungen für Augmentin SR. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine umfassende Zusammenfassung der wichtigsten ausgewerteten Studien und weitere Begründungen und Daten als Beleg für das Anwendungsgebiet bei CAP, ABS und akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (AECB) vor. Er bemerkte abschließend, dass Augmentin SR bei empirischer Anwendung bakteriologische und klinische Wirksamkeit gegen die wichtigsten sensitiven und resistenten Atemwegspathogene zeigt. Das Arzneimittel hätte sich in Bereichen mit hoher Inzidenz von Amoxicillin- oder Multiwirkstoff-resistentem *S. pneumoniae* und bei bestimmten Patienten (d. h. mit *S. pneumoniae*-Isolaten, die Amoxicillin+/- Clavulansäure-MIC-Werte bis einschließlich 4 µg/ml aufweisen) als äußerst nützlich erwiesen.

Der CHMP bestätigte die wissenschaftliche Begründung und die theoretischen PK/PD-Gesichtspunkte hinter der Entwicklung dieser Formulierung und, dass sie ausschließlich zur Behandlung von durch PRSP verursachten Infektionen bestimmt ist. Das Anwendungsgebiet bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) wird befürwortet, aber die Anwendungsgebiete bei ABS und AECB erfordern weitergehende Diskussionen. Es wurde festgestellt, dass die empfohlene Dosierung des Wirkstoffverhältnisses 16:1 aus einer Tagesdosis von 4 g Amoxicillin und 250 mg Clavulansäure besteht, was Serumkonzentrationen bewirkt, die auch gegen PRSP effektiv sind. Das Wirkstoffverhältnis 16:1 sollte daher bei allen Indikationen wirksam sein, in denen sich auch die anderen Formulierungen als wirksam erwiesen haben. Da die klinischen Daten jedoch überwiegend auf Daten bei Patienten mit CAP und Begleiterkrankungen limitiert sind, schränkte der CHMP das Anwendungsgebiet auf CAP ein. Darüber hinaus wurde in Betracht gezogen, die Anwendung von Augmentin auf Indikationen zu beschränken, bei denen beide Komponenten benötigt werden. Da Augmentin SR für die Behandlung von penicillinresistentem *S. pneumoniae* entwickelt, klinisch geprüft und genehmigt worden ist, wurde ein Hinweis beibehalten, der die verschreibenden Ärzte darauf aufmerksam macht, dass diese Formulierungen für die Anwendung bei der Behandlung von Infektionen geeignet sind, die von penicillinresistentem *S. pneumoniae* verursacht bzw. vermutlich verursacht werden. Schließlich vereinbarte und nahm der CHMP folgenden harmonisierten Wortlaut an, der in die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen ist:

*„Augmentin ist für die Behandlung ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 16 Jahren indiziert, die von penicillinresistentem Streptococcus pneumoniae verursacht werden bzw. vermutlich verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).“*

*Es sind die offiziellen Leitlinien bezüglich der angemessenen Anwendung antibakterieller Substanzen zu berücksichtigen.“*

## **ANWENDUNGSGEBIETE FÜR AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 5:1 UND 10:1**

Intravenöses Augmentin ist für die Behandlung von Infektionen indiziert, bei denen entweder aufgrund der Schwere der Infektion oder weil der Patient keine orale Therapie verträgt, eine parenterale Therapie erforderlich ist. Es sind intravenös zu applizierende Wirkstoffverhältnisse entwickelt worden, d. h. eine 5:1- und eine 10:1-Formulierung. Diese zwei Wirkstoffverhältnisse ermöglichen es, bei der Dosierung von Amoxicillin flexibel zu sein, während gleichzeitig eine angemessene Einheitsdosis Clavulansäure verabreicht wird. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte vergleichende und nicht vergleichende klinische Studien vor, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurden, und führte die untersuchten Indikationen auf. Den Studien zufolge ist eine Dosis von 1,2 g (1 000/200 mg; Wirkstoffverhältnis 5:1) TID im Allgemeinen für die Behandlung ausreichend, und in vielen Fällen erfolgte im Anschluss an die intravenöse Therapie eine orale Therapie. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte umfangreiche Daten zur Unterstützung der Anwendung von intravenösem Augmentin vor, darunter Studien und Übersichtsaufsätze, die die Wirksamkeit sowohl der intravenösen Augmentin-Therapie als auch der intravenösen Augmentin-Therapie gefolgt von einer oralen Augmentin-Therapie bei der Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege bestätigen.

Der CHMP pflichtete den Schlussfolgerungen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen grundsätzlich bei, befasste sich aber eingehender mit den Indikationen bei Infektionen der unteren und oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, gynäkologischen Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen und der Prophylaxe chirurgischer Infektionen und beschloss und nahm folgenden harmonisierten Wortlaut an, der in die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen ist:

- *Schwere Infektionen von Ohren, Nase und Rachen (wie beispielsweise Mastoiditis, peritonsilläre Infektionen, Epiglottitis und Sinusitis, begleitet von starken systemischen Anzeichen und Symptomen)*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis (ausreichend diagnostiziert)*
- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Zystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis*
- *Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis*
- *Intraabdominale Infektionen*
- *Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane.*

*Prophylaxe gegen Infektionen im Zusammenhang mit umfangreichen chirurgischen Verfahren bei Erwachsenen, z. B.:*

- *im Gastrointestinaltrakt*
- *in der Beckenhöhle*
- *im Kopf-/Halsbereich*
- *in den Gallenwegen.*

### **Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die verschiedenen Augmentin-Formulierungen mit ihren unterschiedlichen Amoxicillin/Clavulansäure-Wirkstoffverhältnissen geben dem verschreibenden Arzt die Möglichkeit, die Dosis jeder Komponente unabhängig zu variieren, und darüber hinaus den Komfort einer Kombinationstablette oder -injektion. Das Grundprinzip bestand darin, in jeder Augmentindosis eine feste Dosis Clavulansäure beizubehalten, während die Amoxicillinmenge je nach Schwere der Infektion, dem Ort der Infektion (und damit vermutlich auch dem Pathogenspektrum) und dem lokalen

Muster der Amoxicillin-/Clavulansäuresensitivität der vermuteten Pathogene variiert wird. Zugunsten harmonisierter Dosierungsempfehlungen für alle Länder wurden für jede Formulierung sowohl für Erwachsene als auch für Kinder eine Standarddosierung und eine höhere Dosierung vorgeschlagen. Bei manchen Indikationen und in Regionen mit höherer Prävalenz resistenter Organismen könnte eine höhere Dosierung angemessen sein, auch wenn die Infektion nicht in die Kategorie „schwer“ fällt. Was die angemessene Amoxicillin-Tagesgesamtosis für die verschiedenen Schweregrade einer Infektion anbelangt, gibt es deshalb gewisse Überlagerungen in den Empfehlungen, sodass der verschreibende Arzt die Möglichkeit erhält, den am besten geeigneten Dosierungsplan für den Bedarf des einzelnen Patienten (einschließlich, Alter, Gewicht und Nierenfunktion) auszuwählen. Die Empfehlungen für die Pädiatrie sind nach Gewichtsbereichen und nicht nach Alter harmonisiert worden, allerdings gibt es als alleinige Ausnahme eine sehr niedrige Altersgrenze für sehr junge Patienten. Auch die Empfehlungen hinsichtlich der Dosisgabe an Patienten mit verringerter Nieren- und Leberfunktion wurden vereinfacht und vereinheitlicht.

Für Formulierungen mit 125 mg Clavulansäure pro Dosis wurden darüber hinaus Empfehlungen dahingehend hinzugefügt, dass Augmentin mit anderem Wirkstoffverhältnis angewendet werden sollte, wenn eine höhere Amoxicillintagesdosis erforderlich ist, um eine unnötig hohe Tagesdosis Clavulansäure zu vermeiden. Nachstehend sind die Diskussionen aufgeführt, die sich jeweils auf ein bestimmtes Augmentin-Wirkstoffverhältnis beziehen.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 2:1 (ORAL)**

Dieses Wirkstoffverhältnis wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Bei Erwachsenen wird bei schweren Infektionen, einschließlich bei chronischen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Infektionen der unteren Atemwege, die höhere Dosierung empfohlen. Bei Kindern wird bei Infektionen wie beispielsweise einer Mittelohrentzündung, einer Sinusitis, bei Infektionen der unteren Atemwege und bei Harnwegsinfektionen die höhere Dosierung empfohlen. Unter Berücksichtigung des Arguments, dass „die Wahl der Dosierung von dem grundsätzlich vorhandenen Resistenzgrad und auch durch Faktoren wie beispielsweise dem Schweregrad der Infektion bestimmt wird“, stimmte der CHMP den Dosierungsempfehlungen auf der Grundlage von Gewichtsspannen in der pädiatrischen Population und dem Vorschlag hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierungen zu. In Anbetracht der Ergebnisse der jüngsten Studien fügte der CHMP allerdings einen Hinweis hinzu, dass die niedrigeren Dosierungen (2:1 und 4:1) nicht geeignet sind, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermutlichen Pathogene verringerte Sensitivität oder Resistenz gegen Betalaktam-Wirkstoffe aufweisen, die nicht durch solche Betalaktamasen vermittelt wird, die auf die Inhibition mit Clavulansäure ansprechen. Der Abschnitt über die Tagesdosis wurde überarbeitet und die Lesbarkeit des Textes verbessert. Der Text zur Dosierung wurde überarbeitet und enthält nun Dosierungsleitlinien für die Anwendung der Augmentin-Suspension bei Kindern über 6 Jahren und unter 40 kg. Der CHMP differenzierte ferner zwischen den 2:1-Tabletten (und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Die Untergrenze für die Anwendung der Tabletten ist, basierend auf der Mindestdosis (250/125 mg TID), ein Körpergewicht von 40 kg, während die Untergrenze für das Alter basierend auf den derzeit genehmigten 2:1-Formulierungen auf 6 Jahre begrenzt ist.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 4:1 (ORAL)**

Zu Dosen über 40/10 mg pro kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine klinischen Daten vor. Bei Erwachsenen wird bei schweren Infektionen, einschließlich bei chronischen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Infektionen der unteren Atemwege, die höhere Dosierung empfohlen. Bei Kindern wird bei Infektionen wie beispielsweise einer Mittelohrentzündung, einer Sinusitis, bei Infektionen der unteren Atemwege und bei Harnwegsinfektionen die höhere Dosierung empfohlen. Unter Berücksichtigung des Arguments, dass „die Wahl der Dosierung von dem grundsätzlich vorhandenen Resistenzgrad und auch durch Faktoren wie beispielsweise dem Schweregrad der Infektion bestimmt wird“, stimmte der CHMP den Dosierungsempfehlungen auf der Grundlage von

Gewichtsspannen in der pädiatrischen Population und dem Vorschlag hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierungen generell zu. In Anbetracht der Ergebnisse der jüngsten Studien fügte der CHMP allerdings einen Hinweis hinzu, dass die niedrigeren Dosierungen (2:1 und 4:1) nicht geeignet sind, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermutlichen Pathogene verringerte Sensitivität oder Resistenz gegen Betalaktam-Wirkstoffe aufweisen, die nicht durch solche Betalaktamasen vermittelt wird, die auf eine Inhibition mit Clavulansäure ansprechen. Der Abschnitt über die Tagesdosis wurde überarbeitet und die Lesbarkeit des Textes verbessert.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 7:1 (ORAL)**

Zu Dosen über 45/6,4 mg pro kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine klinischen Daten vor. Deshalb können für diese Patientengruppe keine Dosierungsempfehlungen erteilt werden. Bei Erwachsenen wird bei schweren Infektionen, einschließlich bei chronischen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Infektionen der unteren Atemwege, die höhere Dosis empfohlen. Bei Kindern wird bei Infektionen wie beispielsweise einer Mittelohrentzündung, einer Sinusitis, bei Infektionen der unteren Atemwege und bei Harnwegsinfektionen die höhere Dosierung empfohlen. Der CHMP beschloss und nahm schließlich einen Hinweis zu dem vorgeschlagenen Dosierungsplan bezüglich der Begründung auf Basis der PK/PD-Daten und der Prävalenz der Resistenz in Europa an.

Der Text über die Tagesdosis wurde überarbeitet und seine Lesbarkeit verbessert. Es wurden die für die Dosierungen BID und TID vorliegenden Belegdaten genannt, und die Dosierung BID wurde als Standarddosis genannt, während die Dosierung TID als höhere Dosis *insbesondere bei Infektionen wie Mittelohrentzündung, Sinusitis, Infektionen der unteren Atemwege und Harnwegsinfektionen* erwähnt wird, was dem verschreibenden Arzt die Flexibilität gibt, die angemessenste Dosierung auf der Grundlage klinischer und lokaler/regionaler Faktoren zu wählen.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 8:1 (ORAL)**

Für Kinder im Alter unter 1 Monat liegen keine klinischen Daten vor. Daher können für diese Patientengruppe keine Dosierungsempfehlungen abgegeben werden. Bei Erwachsenen wird bei schweren Infektionen, einschließlich bei chronischen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Infektionen der unteren Atemwege, die höhere Dosierung empfohlen. Bei Kindern ab dem 1. Lebensmonat wird bei schwereren Infektionen die höhere Dosierung empfohlen. Der CHMP empfahl, die Empfehlung zur Verdoppelung der Dosierung der Präparate mit den Wirkstoffverhältnissen 2:1 und 4:1 herauszunehmen und stattdessen Amoxicillin/Clavulansäureformulierungen mit höheren Wirkstoffverhältnissen wie beispielsweise 7:1 und 8:1 anzuwenden.

Es liegen keine Daten vor, die für die spezifische Erwähnung einer akzeptablen Tageshöchstdosis von Clavulansäure sprechen. Da eine Tagesdosis von 375 mg als ausreichend gilt, um die sensitiven Betalaktamasen zu hemmen, wurde der vorgeschlagene Hinweis für besser geeignet erachtet als die Nennung einer Tageshöchstdosis, um die Sachlage wiederzugeben. Der CHMP pflichtete dem bei, da sich daraus für alle Formulierungen mit 125 mg Clavulansäure je Dosis eine Clavulansäure-Standardtagesdosis ergeben dürfte. Diese Standardtagesdosis sollte nicht überschritten werden. Tatsächlich handelt es sich dabei um eine Tageshöchstdosis, die zur sicheren Anwendung von Augmentin beiträgt. Die Standarddosis wird TID angewendet, und der CHMP beschränkte die Anwendung der niedrigeren Dosis auf Haut- und Weichteilinfektionen und nicht-schwere Sinusitis.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 14:1 (ORAL - ES)**

Das Augmentin-Wirkstoffverhältnis von 14:1 wurde speziell für die Anwendung bei Kindern (mit einem Gewicht unter 40 kg) entwickelt, bei denen höhere Amoxicillinkonzentrationen, jedoch mit derselben Einheitsdosis Clavulansäure, benötigt werden. Die Dosierungsempfehlungen für Augmentin ES werden durch klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei akuter

Mittelohrentzündung unterstützt. Augmentin ES-Suspension sollte in einer Dosierung von 90/6,4 mg pro kg pro Tag, auf zwei Dosen aufgeteilt und in Abständen von jeweils 12 Stunden 10 Tage lang angewendet werden. Für Kinder im Alter unter 3 Monaten liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Amoxicillin-Clavulansäure vor.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 16:1 (ORAL - SR)**

Das Augmentin-Wirkstoffverhältnis 16:1 wurde für bestimmte Indikationen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren entwickelt, wenn höhere Konzentrationen von Amoxicillin zu Clavulansäure benötigt werden, und auch bei diesen Indikationen und Patientengruppen untersucht. Die Dosierungsempfehlungen für Augmentin SR werden durch umfangreiche klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit unterstützt. Augmentin SR spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Infektionen, insbesondere in Ländern und lokalen Gebieten mit einem hohen Resistenzgrad von *S. pneumoniae*. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte den Dosierungsplan und wies darauf hin, dass sich der Mechanismus der Inhibition bakterieller  $\beta$ -Laktamasen durch Clavulansäure von dem von Amoxicillin unterscheidet: während es sich bei Amoxicillin um eine stark bakterizide Substanz handelt, deren Wirkung auf der Bindung mindestens eines der Penicillin bindenden Proteine (PBP) beruht, die an der Zellwandsynthese beteiligt sind, ist Clavulansäure ein kompetitiver irreversibler Inhibitor bestimmter intrazellulärer bakterieller  $\beta$ -Laktamasen und verhindert die Inaktivierung von Amoxicillin durch diese Enzyme. Die effiziente Eliminierung  $\beta$ -Laktamase bildender Organismen durch Amoxicillin/Clavulansäure beruht daher auf einer effektiven initialen Inhibition der  $\beta$ -Laktamase durch Clavulansäure. Auch das Vorhandensein eines Post- $\beta$ -Laktamase-Inhibitoreffektes (PLIE) spricht darüber hinaus für die Schlussfolgerung, dass die inhibitorischen Wirkungen von Clavulansäure gegen  $\beta$ -Laktamasen in erheblichem Umfang bestehen bleiben, nachdem die Clavulansäure selbst effektiv aus dem Serum verschwunden ist. Die klinischen Studien bei CAP und AECB bestätigen außerdem die Wirksamkeit von Augmentin SR bei der Behandlung von Infektionen, die von  $\beta$ -Laktamase bildenden *H. influenzae* und *M. catarrhalis* verursacht werden. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigen die verfügbaren Daten, dass Augmentin SR genügend Clavulansäure enthält, um umfassenden Schutz vor der von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* gebildeten  $\beta$ -Laktamase zu bieten. Der CHMP erachtete die Dosis von 125 mg Clavulansäure zweimal täglich als zur Hemmung von Beta-Laktamasen von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* geeignet.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNIS VON 5:1 (INTRAVENÖS)**

Die chirurgische Prophylaxe mit intravenösem Augmentin sollte darauf abzielen, den Patienten während des Zeitraums, in dem er einem Infektionsrisiko ausgesetzt ist, zu schützen. Eindeutige klinische Anzeichen einer Infektion bei der Operation erfordern postoperativ einen normalen Zyklus einer intravenösen oder oralen Therapie. Der CHMP vereinbarte, den Hinweis auf die Ergänzung des Wirkstoffverhältnisses 5:1 durch Amoxicillin alleine herauszunehmen, da die Darreichungsformen mit einem Wirkstoffverhältnis von 10:1 eine geeignete Alternativ darstellen. Einem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zufolge sei in einigen Mitgliedstaaten je nach Art der Infektion oder des chirurgischen Verfahrens eine Anwendungshäufigkeit von mehr als drei Mal täglich (alle 8 Stunden) angezeigt. Der CHMP pflichtete dem nicht bei, da die Beschränkung auf drei Mal täglich auf der maximalen Clavulansäuredosis beruht, die ohne klare wissenschaftliche Belegdaten nicht überschritten werden sollte.

Die Dosierung des Wirkstoffverhältnisses von 5:1 alle 12 Stunden für die Behandlung von Infektionen wurde geändert, weil in der Mehrzahl der klinischen Studien eine TID-Dosierung geprüft wurde. Außerdem hätte eine BID-Dosierung des Wirkstoffverhältnisses von 5:1 bei Erwachsenen ( $\geq 40$  kg) nicht die geeignete PK/PD, und die pharmakokinetischen Parameter einer intravenösen Dosis von 1,2 g wurden nicht ermittelt. Für 1,1 g Amoxicillin/Clavulansäure, dreimal täglich intravenös verabreicht, war bei 40 % der Dosierungsintervalle gegen Pathogene mit einem MIC von bis zu 4  $\mu$ g/ml die Bedingung  $T > MIC$  erfüllt. Eine BID-Dosierung würde daher voraussichtlich nicht die



erforderlichen PK/PD-Zielwerte erreichen, um Pathogene mit höheren MIC-Werten zu eliminieren. Bei Patienten mit schwereren Infektionen sind Pathogene mit höheren MIC-Werten tendenziell prävalenter, und eine intravenöse BID-Dosierung könnte möglicherweise zu einem ungünstigeren Behandlungsergebnis führen. Schließlich wurde die pädiatrische Dosierung des Wirkstoffverhältnisses von 5:1 überarbeitet, da intravenöse Clavulansäuredosen über 5 mg/kg nicht empfohlen werden und in Abschnitt 4.2 bereits die Anwendung anderer Wirkstärken empfohlen wird, wenn höhere Amoxicillindosen erforderlich sind.

#### **DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG VON AUGMENTIN MIT EINEM WIRKSTOFFVERHÄLTNISS VON 10:1 (INTRAVENÖS)**

Die chirurgische Prophylaxe mit intravenösem Augmentin sollte darauf abzielen, den Patienten während des Zeitraums, in dem er einem Infektionsrisiko ausgesetzt ist, zu schützen. Eindeutige klinische Anzeichen einer Infektion bei der Operation erfordern postoperativ einen normalen Zyklus einer intravenösen oder oralen Therapie. Auf der Grundlage der Argumentation zur Entfernung der Empfehlung zur Ergänzung des Wirkstoffverhältnisses von 5:1 durch Amoxicillin allein wurden Hinweise bezüglich der Erhöhung der Clavulansäuredosis hinzugefügt. Die Anwendungshäufigkeit wurde überarbeitet, da sie in Anbetracht der maximalen Clavulansäuredosis, die ohne klare wissenschaftliche Belegdaten nicht überschritten werden sollte, nicht höher sein sollte als drei Mal täglich (alle 8 Stunden). Im Einklang mit den obigen Darlegungen im Zusammenhang mit der Dosierung alle 12 Stunden änderte der CHMP die Dosierung für das intravenös zu applizierende Wirkstoffverhältnis von 10:1 entsprechend.

#### **WECHSEL ZU ORALER THERAPIE**

Der CHMP vereinbarte mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für mehrere Augmentin-Formulierungen dahingehend zu ergänzen, dass bei einer Reihe von Indikationen die Möglichkeit der Umstellung von einer intravenösen auf eine orale Behandlung besteht, vertrat aber die Ansicht, dass ein Wechsel von einer intravenösen auf eine orale Behandlung nicht auf bestimmte Indikationen beschränkt ist und bei allen Indikationen in Frage kommen sollte. Darüber hinaus wurde ein Wechsel der Therapie von intravenös auf oral für Augmentin **14:1 (ES)** und **16:1 (SR)** als nützliche Option bei Infektionen erachtet, die von PRSP verursacht bzw. vermutlich verursacht werden und bei denen eine orale Fortsetzung der Augmentin-Behandlung notwendig ist. Aus diesem Grund nahm der CHMP für alle intravenösen Formulierungen von Augmentin folgenden Wortlaut an:

*„Die Behandlung mit Augmentin kann durch Anwendung eines intravenösen Präparats begonnen und mit einer geeigneten oralen Formulierung abgeschlossen werden, je nachdem, ob dies für den einzelnen Patienten als angemessen erachtet wird.“*

#### **DOSIERUNG BEI BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN**

Die veröffentlichte Fachliteratur zur PK von Amoxicillin und Clavulansäure bei Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion weist auf eine Verringerung der renalen Clearance beider Wirkstoffe hin sowie darauf, dass die zurückgehende Nierenfunktion größeren Einfluss auf die Clearance von Amoxicillin als auf die von Clavulansäure hat. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen liegen keine ausreichenden Daten zu den Behandlungen mit Wirkstoffverhältnissen von 7:1 und 8:1 sowie den intravenös zu applizierenden Wirkstoffverhältnissen vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (<30 ml/Min.) gerechtfertigt erscheinen lassen. Stattdessen werden die verschreibenden Ärzte auf die Anwendung des Wirkstoffverhältnisses von 4:1 verwiesen, da in der Fachliteratur ausführliche Untersuchungen der therapeutischen Konzentrationen von Clavulansäure in solchen Fällen zu finden sind. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte darüber hinaus, dass die Dosierung des Wirkstoffverhältnisses von 4:1 bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung in der EU weithin empfohlen wird. Was Leberfunktionsbeeinträchtigungen anbelangt, so liegen unzureichende Daten für Dosisempfehlungen

vor. Den verschreibenden Ärzten wird angeraten, vorsichtig zu dosieren und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Abschnitt 4.4 wurde für alle Formulierungen mit einem nochmaligen Hinweis darauf ergänzt, Augmentin bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung mit Vorsicht anzuwenden.

### **Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen**

Der Abschnitt „Gegenanzeigen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels definiert jene Situationen, in denen das Arzneimittel bei dem Patienten aus Sicherheitsgründen nicht angewendet werden darf. Die genannten Gegenanzeigen gelten für alle Augmentin-Wirkstoffverhältnisse. Insbesondere wurden die Gegenanzeigen in Bezug auf Mononukleose, schwere Leberfunktionsbeeinträchtigung oder Leberinsuffizienz, auf das Vorhandensein von Aspartam in der Suspension zum Einnehmen und Überempfindlichkeit gegen Amoxicillin, Clavulansäure oder einen der sonstigen Bestandteile erwähnt. Nach Ansicht des CHMP ist eine Gegenanzeige für alle Betalaktame unangemessen und unnötig restriktiv und schließt unter Umständen die Anwendung mehrerer Betalaktame bei solchen Patienten aus, bei denen ihre Anwendung unbedenklich wäre. Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, wurden folgende Hinweise vereinbart, die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen sind:

*„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Penicillin oder einen der sonstigen Bestandteile.*

*Starke unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen einen anderen Betalaktam-Wirkstoff (z. B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankengeschichte.*

*Gelbsucht/Leberfunktionsbeeinträchtigung infolge der Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure in der Krankengeschichte (siehe Abschnitt 4.8).“*

### **Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dieser Abschnitt enthält ausführliche Informationen über die Krankheitsbilder und besonderen Patientengruppen, bei denen Augmentin mit Vorsicht anzuwenden ist. Für alle Formulierungen von Augmentin gelten jeweils dieselben Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, abgesehen von einer Reihe formulierungsspezifischer Hinweise, wie beispielsweise spezifische Hinweise bezüglich des Natrium- und Kaliumgehalts von Augmentin für intravenöse Präparate. Geprüft wurden insbesondere wurden die Daten über Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Kristallurie und Überwachstum von Pilzinfektionen und akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), und es wurde ein harmonisierter Wortlaut vorgeschlagen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prüfte außerdem die in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels einiger Mitgliedstaaten vorhandenen Zusatzhinweise. Die meisten Hinweise wurden in dem vorgeschlagenen harmonisierten Text bereits berücksichtigt, oder es gab keine Belegdaten dafür. Es wurden Hinweise zur Behandlung älterer Patienten (>60 Jahre), den möglichen Auswirkungen von Amoxicillin auf Glukosetestes, Glukose-Galaktose-Malabsorption und falsch-positive Testergebnisse im Platelia *Aspergillus*-Antigentest während der Behandlung erörtert. Schließlich akzeptierte und nahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut an, der in die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen ist.

### **Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Wechselwirkungen gelten für alle Augmentin-Wirkstoffverhältnisse. Wie andere Betalaktam-Antibiotika wird auch Amoxicillin größtenteils über die Niere ausgeschieden und nicht von CYP450-Enzymen metabolisiert. Clavulansäure wird partiell von der Leber metabolisiert und überwiegend unverändert im Urin ausgeschieden. Arzneimittelwechselwirkungen im Stoffwechsel, welche die Konzentrationen einer der beiden Verbindungen in erheblichem Umfang ändern, sind daher voraussichtlich nicht von klinischer Bedeutung. Der CHMP nahm die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte ausführliche Recherche in der Fachliteratur und

seine Datenanalysen zur Kenntnis und stimmte dem Text über orale Gerinnungshemmer zu, verlangte aber, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Hinweis auf die Wechselwirkung mit Methotrexat hinzufügt. Der CHMP stimmte einem Text zu, aus dem eindeutig hervorgeht, dass die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Augmentin nicht empfohlen wird. Die wissenschaftlichen Grundlagen für die Aufnahme eines Hinweises zur Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva wurden geprüft, und es wurde festgestellt, dass Nachweise für eine Wechselwirkung zwischen Augmentin und oralen Kontrazeptiva fehlen.

#### **Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit**

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Informationen gelten für alle Augmentin-Wirkstoffverhältnisse. Der CHMP nahm die ausführlichen Analysen der genehmigten Texte und den vorgeschlagenen Wortlaut zur Kenntnis und gelangte insgesamt zu der Ansicht, dass die Anwendung von Augmentin während der Schwangerschaft zu vermeiden ist, sofern sie vom Arzt nicht als unabdingbar erachtet wird, und dass Amoxicillin/Clavulansäure während der Stillzeit nur nach Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses durch den zuständigen Arzt angewendet werden sollte. Der CHMP beschloss einen harmonisierten Wortlaut, der in die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen ist.

#### **Abschnitt 4.7 - Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach Ansicht des CHMP können bei allen Augmentin-Wirkstoffverhältnissen Nebenwirkungen auftreten und nahm daher entsprechende Empfehlungen in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf.

#### **Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in den letzten Jahren einen vorausschauenden Prozess zur Identifizierung von Sicherheitssignalen entwickelt, der aus der ständigen Überprüfung relevanter Einzelfälle, der Prüfung gesammelter Daten zu Nebenwirkungen durch Anwendung disproportionaler Analysen und der Durchsicht der veröffentlichten medizinischen Fachliteratur besteht. Der CHMP verlangte, dass in Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen für Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels Häufigkeitsdaten zu verwenden sind, und empfahl eine Einleitung, in der die Häufigkeiten beschrieben sind. Der verbale Hinweis auf die Häufigkeiten sollte mit den aktualisierten QRD-Vorlagen übereinstimmen, und die Häufigkeiten sollten in einer Tabelle aufgeführt werden. Der CHMP nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an.

#### **Abschnitt 4.9 - Überdosierung**

Der CHMP empfahl, in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels folgenden Wortlaut zu verwenden:

##### **„Symptome und Anzeichen einer Überdosierung**

*Es können gastrointestinale Symptome und eine Störung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts auftreten. Es wurde Amoxicillin-Kristallurie beobachtet, die in manchen Fällen zu Niereninsuffizienz führte (siehe Abschnitt 4.4).*

*Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei mit hohen Dosen behandelten Patienten können Krampfanfälle auftreten.*

*Amoxicillin bildet Niederschläge in Blasenkatetern, hauptsächlich nach intravenöser Anwendung großer Dosen. Die Durchgängigkeit solcher Katheter ist daher regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).*

#### Behandlung einer Intoxikation

*Gastrointestinale Symptome können symptomatisch behandelt werden, wobei besonderes Augenmerk auf das Flüssigkeits-/Elektrolytgleichgewicht zu legen ist.*

*Amoxicillin/Clavulansäure kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden.“*

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften**

Für antibakterielle Arzneimittel ist dieser Abschnitt besonders relevant. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aktualisierte die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Augmentin entsprechend den Leitlinien des CHMP für die Entwicklung antibakterieller Arzneimittel. Für jeden Unterabschnitt („Wirkmechanismus“ und „Resistenzmechanismen“, „Zusammenhang zwischen PK/PD“ und „Grenzwerte“) wurden Vorschläge unterbreitet. Die EUCAST-Grenzwerte (Breakpoints) sollten genau wie von EUCAST formuliert verwendet werden, und die Pathogenlisten für alle Formulierungen wurden außerdem auf die für die harmonisierten Anwendungsgebiete relevanten Pathogene eingegrenzt. Der CHMP nahm folgenden Satz an, in dem darauf hingewiesen wird, dass Augmentin ES (14:1) und SR (16:1) zur Behandlung von *S. pneumoniae* mit verringerter Sensitivität gegen Penicillin in den genehmigten Indikationen angewendet werden kann:

*„Diese Darreichungsform von Amoxicillin/Clavulansäure darf nur in den genehmigten Anwendungsgebieten für die Behandlung von *Streptococcus pneumoniae* angewendet werden, der gegen Penicillin resistent ist (siehe Abschnitt 4.1).“*

### **Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte die pharmakokinetischen Daten für alle bestehenden Augmentin-Formulierungen, gruppiert nach deren jeweiligem Wirkstoffverhältnis. Die Daten bilden die Grundlage für die entsprechenden Abschnitte in den vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels. Darüber hinaus wurden die ADME-Eigenschaften (Eigenschaften in Bezug auf Absorption/Verteilung/Metabolismus/Elimination) von Amoxicillin und Clavulansäure, alleine und in Kombination, zusammengefasst. Der CHMP stimmte dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu. Schließlich beschloss und nahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut an, der in die harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen ist.

### **Abschnitt 5.3 - Präklinische Daten zur Sicherheit**

Der CHMP nahm die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Präsentation und Zusammenfassung der verschiedenen verfügbaren Daten zu diesem Abschnitt zur Kenntnis und beschloss und nahm einen harmonisierten Text an.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

Abschnitt 1, 2 und 3 sind auf nationaler Ebene auszufüllen. Entsprechend sind auch Abschnitt 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.5 auf nationaler Ebene auszufüllen. In Abschnitt 6.6 liegen für die Entsorgung von Materialresten „keine besonderen Auflagen“ vor.

## ***PACKUNGSBEILAGE UND ANWENDERTESTS***

Die für die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels genannten, vorgeschlagenen Änderungen waren in den Packungsbeilagen angemessen wiedergegeben, wenn sie für den Patienten relevant waren. Es wurde außerdem eine vollständige Prüfung der Qualität der Produktinformationen (PIQ) durchgeführt und die Packungsbeilage entsprechend überarbeitet. Die Option des Zerbrechens von Augmentin SR-Tabletten, um sie besser schlucken zu können, wurde geprüft und befürwortet. Die vollständige Packungsbeilage wurde außerdem von Anwendern einer ausführlichen Lesbarkeitsprüfung unterzogen, und der CHMP kam überein, dass die beiden vorgelegten Prüfberichte zur Lesbarkeit, begleitet von den Bridging-Berichten, akzeptabel sind.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Zweck des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierungen und Packungsbeilagen wurden auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses geprüft,

empfahl der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Augmentin und zugehörige Namen (siehe Anhang I), für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind.