

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'AUGMENTIN ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Augmentin est une association antibactérienne bien établie et largement utilisée contenant l'antibiotique semi-synthétique amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) et l'inhibiteur des β -lactamases, l'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium). L'association amoxicilline/acide clavulanique a été développée initialement pour répondre au besoin d'un antibiotique oral à large spectre, couvrant les agents pathogènes produisant des β -lactamases. Les formulations orales d'Augmentin sont disponibles dans le monde entier depuis 1981 et la formulation intraveineuse depuis 1984. Au fil des années, le rapport amoxicilline/acide clavulanique a été modifié pour répondre aux besoins de la prescription, afin d'améliorer la commodité du dosage et répondre aux recommandations relatives au traitement d'infections plus sévères ou à celles dues à des organismes résistants. L'amoxicilline agit en inhibant l'enzyme transpeptidase responsable de la réticulation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire, affaiblissant ainsi la paroi et entraînant un gonflement et la rupture de la cellule. L'amoxicilline étant facilement hydrolysée par les β -lactamases, Augmentin contient également un inhibiteur des β -lactamases, l'acide clavulanique, qui protège l'amoxicilline de la dégradation et élargit son spectre antibactérien à de nombreuses bactéries normalement résistantes aux pénicillines et aux céphalosporines.

Une large gamme de présentations différentes d'Augmentin présentant un rapport amoxicilline/acide clavulanique croissant sont approuvées pour une utilisation par voie orale (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 et 16:1) et parentérale (5:1 et 10:1) chez les adultes et les enfants. Toutes les autorisations dans l'Union européenne (UE) ont été obtenues via un enregistrement national, d'où de nombreuses différences dans les informations sur le produit, en particulier dans les rubriques Indications et Posologie; une procédure de saisine a par conséquent été lancée pour résoudre les divergences entre les résumés des caractéristiques du produit (RCP) autorisés au niveau national et donc pour harmoniser les RCP dans l'ensemble de l'UE. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a examiné et évalué un certain nombre d'indications à la lumière des fiches de données globales (GDS, *Global Data Sheet*) du TAMM, de données publiées, de la littérature, d'études pertinentes et de la pratique clinique actuelle. L'évaluation du rapport bénéfice/risque pour la série de formulations approuvées dans différents États membres a été menée par rapport aux schémas de résistance existants dans les États membres dans lesquels le produit est commercialisé. L'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) n'a pas abordé l'utilisation de ces produits sur d'autres marchés, auxquels peuvent s'appliquer des schémas de résistance différents.

Le TAMM a fourni des justifications pour les différentes formulations groupées en fonction des rapports amoxicilline/acide clavulanique, indépendamment des dosages et des formes pharmaceutiques à l'intérieur de chacun de ces groupes de rapport. Pour les rubriques 4.1 et 4.2 du RCP, le texte proposé pour les formulations présentant le même rapport amoxicilline/acide clavulanique est examiné séquentiellement, du rapport le plus bas 2:1 au plus élevé 16:1 des formulations orales, jusqu'au rapport intraveineux (IV) de 10:1. Pour d'autres rubriques du RCP et la notice, le texte proposé s'applique à toutes les formulations, quel que soit le rapport, sauf mention express contraire. Au cours de l'évaluation, des questions en suspens ont été identifiées, que le TAMM doit traiter.

2.1 Évaluation critique

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Préalablement à l'harmonisation, au début de la procédure, les indications pour les différents rapports ont été regroupées comme suit:

- présentations orales à rapports faibles (2:1, 4:1 et 7:1), largement autorisées pour le même ensemble d'indications;

- deux rapports intraveineux (5:1 et 10:1), autorisés pour le même ensemble d'indications;
- Augmentin ES (extra-fort) et Augmentin SR (à libération prolongée), développés pour répondre aux besoins cliniques spécifiques liés à l'apparition d'agents pathogènes résistants. Cet ensemble d'indications diffère de celui des formulations à rapports faibles;
- les formulations à rapport 8:1, pour l'utilisation générale dans la population à fonction rénale normale, approuvées uniquement en France et associées à leur propre ensemble d'indications.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES COMMUNES A DIFFERENTS RAPPORTS D'AUGMENTIN

Amygdalite

Le TAMM a reconnu qu'Augmentin n'est pas le médicament de premier choix pour le traitement de l'amygdalite à streptocoque aigüe; il est cependant recommandé comme alternative possible au traitement des patients souffrant d'épisodes récurrents multiples d'amygdalite à streptocoque, parce qu'il a été montré qu'Augmentin donne lieu à des taux élevés d'éradication des streptocoques du nasopharynx. Le TAMM a donc considéré qu'Augmentin constitue un traitement efficace des amygdalites récurrentes, puisqu'il est efficace et largement utilisé pour les infections des voies respiratoires supérieures en général et qu'il est en outre actif contre les coques Gram-positifs et Gram-négatifs et les anaérobies. De plus, l'acide clavulanique protège l'amoxicilline contre l'inactivation en cas d'infections pouvant être polymicrobiennes ou de présence d'agents non pathogènes produisant des β -lactamases. Le CHMP a constaté que les amygdalites/pharyngites et les sinusites non compliquées sont souvent d'origine virale et quand elles sont dues à des bactéries, l'agent pathogène le plus fréquent est *S. pyogenes*, qui est toujours sensible à la pénicilline et qu'il convient de traiter par l'amoxicilline seule ou par la pénicilline. Le traitement des amygdalites récurrentes par Augmentin repose sur la supposition que d'autres bactéries de la cavité orale excrètent leurs β -lactamases dans l'environnement et qu'elles inactivent ainsi les pénicillines non protégées. Le CHMP a convenu que les preuves disponibles pour cette indication sont insuffisantes, à moins qu'elles ne soient confirmées par des données cliniques, et a supprimé cette indication pour toutes les formulations.

Septicémie

Le CHMP a demandé le retrait de l'indication de septicémie en général, car le foyer de septicémie doit être traité suffisamment et cette indication n'est donc pas acceptable. Le TAMM a accepté le retrait de l'indication de septicémie des RCP de toutes les formulations orales et parentérales.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES COMMUNES AUX RAPPORTS 2:1, 4:1, 7:1 ET 8:1 D'AUGMENTIN (FORMULATIONS ORALES)

Le TAMM a proposé les mêmes indications pour les rapports 2:1, 4:1, 7:1 et 8:1, qui font l'objet d'un examen commun. L'équivalence des différents schémas posologiques a été confirmée par des essais cliniques randomisés menés chez des adultes pour plusieurs infections d'acquisition communautaire et en pédiatrie.

Infections de l'appareil génito-urinaire

Le CHMP a conclu que cette indication générale n'est pas acceptable, car ni l'association amoxicilline/acide clavulanique ni l'amoxicilline ne sont actuellement indiquées pour le traitement des maladies dues à *N. gonorrhoeae*. Après évaluation des réponses du TAMM, le CHMP a convenu qu'Augmentin est un médicament approprié pour les indications revendiquées de cystite et de pyélonéphrite. Bien que de nombreux agents pathogènes importants pour les infections des voies urinaires présentent des taux de résistance à Augmentin de plus de 10 %, le médicament est considéré comme une solution alternative appropriée, car tous les agents antimicrobiens pour cette indication ont ce problème en commun et le choix de l'agent dépend du patient et de la situation épidémiologique. Le CHMP a adopté les indications «Cystite» et «Pyélonéphrite».

États septiques intra-abdominaux

L'association amoxicilline/acide clavulanique n'est pas recommandée pour les états septiques intra-abdominaux. Une thérapie antibactérienne empirique doit fournir une couverture à spectre large des agents pathogènes tant aérobies qu'anaérobies. Augmentin présente les propriétés pharmacocinétiques

et pharmacodynamiques appropriées susceptibles de prédire une efficacité clinique contre les agents pathogènes Gram-positifs et de nombreux Gram-négatifs, notamment les agents pathogènes anaérobies, et pénètre bien dans le péritoine. Ces caractéristiques en font un antibiotique approprié pour les infections intra-abdominales. Le CHMP a approuvé les données et la justification du TAMM, en particulier la nature polymicrobienne des infections intra-abdominales et l'utilisation récente d'Augmentin dans des essais contrôlés étaye l'utilisation d'Augmentin à la fois pour le traitement IV empirique initial et la poursuite du traitement par voie orale, après l'arrêt du traitement IV. Plusieurs documents d'orientation sont également en faveur de cette utilisation et le CHMP a adopté l'indication: «*Infections intra-abdominales*» pour les formulations IV d'Augmentin.

Infections des voies respiratoires supérieures (IVRS)

Le CHMP a pris note des essais cliniques portant sur la comparaison de l'efficacité de différents schémas posologiques de l'association amoxicilline/acide clavulanique dans le traitement des amygdalites récurrentes et du fait que de nombreuses lignes directrices nationales recommandent Augmentin ou la pénicilline + un inhibiteur des β -lactamases comme traitement de première intention de l'otite moyenne aiguë (OMA), qui est habituellement une surinfection bactérienne, avec présence de liquide purulent ou micropurulent dans l'oreille moyenne. Chez les adultes, l'OMA est rare, mais les bactéries impliquées sont les mêmes que chez les enfants et les choix thérapeutiques ne sont pas différents. Un traitement recommandé est l'association amoxicilline/acide clavulanique, en particulier si aucun marqueur bactériologique n'est disponible. Pour des infections autres que l'otite moyenne aiguë, un traitement antibiotique initial n'est généralement pas recommandé. Globalement, l'indication est bien établie et le CHMP a conclu que l'indication doit être limitée à «*otite moyenne aiguë*».

Infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) et bronchite aiguë

Conformément aux lignes directrices, un traitement antibiotique doit être envisagé chez les patients atteints d'IVRI dans les situations suivantes: pneumonie suspectée ou certaine, certaines exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique, patients de plus de 75 ans et fièvre, insuffisance cardiaque, diabète sucré et troubles neurologiques graves. Ces indications sont approuvées dans tous les pays de l'UE et Augmentin est accepté comme traitement efficace dans plusieurs lignes directrices nationales. Pour la bronchite aiguë chez les enfants, les lignes directrices nationales énoncent que dans le cas d'un patient moyen atteint d'IVRI non compliquée en soins primaires, non suspectée d'être une pneumonie, le traitement antibiotique n'a pas montré de bénéfice par rapport au placebo. Une revue Cochrane a conclu que le traitement antibiotique chez les patients atteints de bronchite aiguë présentait un bénéfice modeste, non supérieur aux effets indésirables du traitement. Le CHMP a estimé que la plupart des bronchites aiguës sont d'étiologie virale et que le besoin systématique de traitement antibiotique est discutable. Le TAMM a accepté de retirer l'indication de bronchite aiguë, car la formulation «*Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (correctement diagnostiquée)*» reflète l'indication de façon plus appropriée.

Infections de la peau et des tissus mous (IPTM)

Le CHMP a constaté que l'association amoxicilline/acide clavulanique a été évaluée pour les infections non compliquées de la peau et des tissus mous, notamment des affections telles que infection d'une plaie, abcès, cellulite, furonculose et impétigo. Différentes études comparatives et non comparatives incluant des adultes et des enfants ont été menées sur des IPTM. En ce qui concerne la cellulite, le CHMP a considéré que le traitement des cas caractéristiques d'érysipèle ou de cellulite doit inclure un antibiotique actif contre les streptocoques et a donc estimé que l'association amoxicilline/acide clavulanique peut constituer une solution alternative pour le traitement des IPTM non compliquées. Pour les morsures d'animaux, l'administration d'antibiotiques par voie orale ou parentérale dépend de la profondeur et de la gravité de la plaie et du temps écoulé depuis la morsure. Le CHMP convient que l'association amoxicilline/acide clavulanique est largement utilisée comme traitement de première intention des morsures d'animaux et a donc adopté la formulation suivante: «*Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux et abcès dentaires graves évoluant en cellulite.*»

Infections des os et des articulations

Les infections des os représentent un défi diagnostique ou thérapeutique, car de nombreux facteurs exogènes et endogènes contribuent à l'apparition d'une infection des os ou des articulations. Le TAMM n'a soumis aucune donnée étayant cette indication, mais a proposé de reclasser cette indication sous ostéomyélite, en fournissant une justification détaillée, ainsi qu'un examen des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Des données sur quelques centaines de patients et un résumé de données cliniques ont été présentés à l'appui du traitement de l'ostéomyélite. Des données relatives à la sécurité d'emploi indiquent qu'une administration prolongée n'augmente ni la fréquence ni la sévérité des effets indésirables par comparaison avec des traitements plus courts. Il n'y a pas de consensus sur la durée de traitement appropriée, car d'autres facteurs comme l'étendue de l'infection, le type d'agent pathogène, la réponse clinique et la présence de facteurs de risque sous-jacents sont des considérations importantes, mais les RCP actuels stipulent seulement que les patients sous traitement prolongé au-delà de 14 jours doivent être étroitement surveillés. Le TAMM a conclu que le traitement de l'ostéomyélite par Augmentin doit être initialement parentéral, suivi d'un passage à la formulation orale. Augmentin est considéré comme approprié pour le traitement de l'ostéomyélite, car il possède des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques adaptées, est efficace contre *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SASM), les bactéries Gram-négatives (isolats sensibles) et couvre aussi les anaérobies des infections polymicrobiennes. Les formulations IV et orales facilitent le passage ou le traitement séquentiel à partir du traitement IV initial au traitement subséquent par voie orale. Le CHMP a reconnu les arguments et accepté qu'Augmentin est approprié pour cette indication. Le CHMP a adopté l'indication suivante:

«Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.»

L'examen a également porté sur la durée du traitement et le CHMP a accepté de modifier la rubrique 4.2 du RCP. Le CHMP a adopté la formulation suivante:

«La durée du traitement doit être déterminée par la réponse du patient. Certaines infections (par exemple l'ostéomyélite) nécessitent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas se prolonger au-delà de 14 jours sans réexamen. Voir également la rubrique 4.4 relative au traitement prolongé.»

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE RAPPORT 2:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Le rapport 2:1 est devenu une posologie bien établie dans de nombreux pays et a fait l'objet de nombreuses études cliniques, dont beaucoup ont été réalisées par des groupes de recherche et des individus indépendants. Les données sont largement issues de la vaste littérature publiée et incluent des données comparatives relatives à d'autres agents antibactériens utilisés pour un éventail d'infections pour lesquelles Augmentin est indiqué. Le TAMM a présenté une revue des indications actuellement autorisées et a examiné chaque groupe d'indications, en se référant au développement clinique, à des études et à des lignes directrices. Les principales indications examinées pour le rapport 2:1 d'Augmentin comprennent les infections de l'appareil génito-urinaire, les infections des voies respiratoires (IVR) et les IPTM. Le TAMM a également examiné les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rapport 2:1, déclarant que le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T>CMI) est un facteur déterminant de l'efficacité des antibactériens β -lactames.

Le CHMP a examiné les indications pour le rapport 2:1 à la lumière de l'élargissement du spectre de résistance des agents causaux et du risque de sous-dosage dans le traitement des bactéries présentant des valeurs de CMI plus élevées et un développement de résistance. Le schéma d'évolution des souches non sensibles à la pénicilline et les taux actuels de résistance diffèrent grandement dans l'ensemble de l'Europe et les taux de résistance ont également évolué avec le temps. De plus, il convient de prendre également en compte le nombre de souches présentant une sensibilité intermédiaire à la pénicilline, créant un besoin de concentrations élevées en amoxicilline. En revanche, dans certains pays, le taux de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline (SPRP) n'a pas changé au fil du temps; dans ces pays, les tendances à la non-sensibilité de *S. pneumoniae* des infections des voies respiratoires d'acquisition communautaire et des bactériémies n'ont apporté aucune preuve d'une augmentation de la non-sensibilité au fil du temps. Cela suggère que les doses plus faibles

d'amoxicilline utilisées dans certains schémas posologiques actuellement approuvés sont appropriées. Le TAMM a conclu que les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont en faveur de la poursuite de l'utilisation de la formulation orale à rapport 2:1 et qu'elle continue à être active contre de nombreux agents pathogènes.

En proposant toute une série d'indications harmonisées pouvant être traitées en utilisant les rapports 2:1 et 4:1, le TAMM a pris en considération des données cliniques, des valeurs de T>CMI, des lignes directrices locales et nationales, ainsi que des publications parues dans des revues soumises à l'examen par des pairs. Les différents rapports offrent au prescripteur un certain choix pour le traitement des infections, en fonction de la nature de l'infection, des facteurs importants chez le patient et aussi de la sensibilité locale ou régionale des agents pathogènes probables. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T>CMI) est l'un des principaux déterminants de l'efficacité des antibactériens β -lactames. Cela a été montré dans des études *in vitro*, *in vivo* sur de nombreux modèles animaux et a été confirmé par des données d'essais cliniques. La résistance à l'amoxicilline chez *S. pneumoniae* est actuellement faible dans plusieurs États membres, la majorité des CMI étant ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prédisent que la formulation orale d'Augmentin à rapport 2:1 (250/125 mg) à raison de trois prises par jour (TID) permettrait d'obtenir une éradication maximale des souches de *S. pneumoniae* avec des CMI d'amoxicilline ou de l'association amoxicilline/acide clavulanique ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, alors que le rapport 4:1 rapport (500/125 mg) TID serait efficace contre les souches avec des CMI ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques publiées pour l'amoxicilline étaient par conséquent l'efficacité persistante des formulations orales d'Augmentin à 250/125 mg (2:1) TID et 500/125 mg (4:1) TID contre de nombreux agents pathogènes.

De plus, une très faible concentration d'acide clavulanique (0,12mg/l) seulement est nécessaire pour restaurer la sensibilité de ces isolats à l'amoxicilline. La dose unitaire d'acide clavulanique (125 mg) pour les formulations à rapport 2:1 et 4:1 est la même que pour les autres formulations orales d'Augmentin, cette concentration étant suffisante pour inhiber les β -lactamases visées. La dose quotidienne d'acide clavulanique dépendra donc de la fréquence d'administration et non de la formulation. Le TAMM a conclu que toutes les preuves scientifiques, données cliniques, valeurs de T>CMI, lignes directrices et publications disponibles démontrent que les rapports 2:1 et 4:1 d'Augmentin sont efficaces dans un large éventail d'indications et fournissent la couverture clinique appropriée contre les agents pathogènes clés impliqués dans ces infections. La disponibilité du rapport 2:1 continue à apporter aux cliniciens un antibiotique à large spectre de valeur, adapté au traitement d'une grande variété d'infections bactériennes chez les patients adultes et pédiatriques, en particulier dans les régions à faibles niveaux de résistance, où les organismes cibles restent sensibles à ce rapport. De même, le rapport 4:1 est un schéma posologique bien établi, fournissant une option précieuse pour le traitement d'infections légères à modérées, ainsi que plus sévères, dans des régions où la résistance bactérienne ne pose pas de problème important.

Le CHMP a estimé qu'en raison des effets indésirables connus de l'acide clavulanique et du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de cet inhibiteur des β -lactamases, il ne faut pas dépasser une dose de 125 mg TID. Ainsi, la dose maximale quotidienne d'amoxicilline apportée avec le rapport 2:1 est de 750 mg. D'après les données, cette dose quotidienne ne convient que pour les agents pathogènes avec une CMI₉₀ ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, c'est-à-dire pour les agents pathogènes dont le temps au-dessus de la CMI est ≥ 40 %. Par conséquent, le rapport 2:1 est approprié pour les régions qui n'ont actuellement pas de problèmes majeurs avec les pneumocoques insensibles à la pénicilline. Le CHMP a exprimé son inquiétude quant au risque de futures procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle dans lesquelles des États membres ne disposant pas du rapport 2:1 et ayant des problèmes avec des pneumocoques insensibles pourraient être invités à les approuver. Afin de prévenir une telle situation, le CHMP a précisé que ce qui suit:

«Toutes les présentations d'Augmentin existantes ne conviennent pas à une utilisation dans tous les pays de l'UE. Le choix des présentations utilisées dans un État membre donné de l'UE doit être adapté à la prévalence de certains types de résistance bactérienne, qui varie considérablement d'un pays de l'UE à l'autre et va inévitablement changer avec le temps. Par conséquent, toute future

*demande d'autorisation de mise sur le marché de présentations d'Augmentin doit être étayée par un examen de la convenance des présentations visées pour les États membres concernés (EMC) en question. Il convient en particulier de discuter de la prévalence de pneumocoques insensibles à la pénicilline dans l'ensemble des EMC et de l'adéquation de la dose d'amoxicilline délivrée par les présentations candidates pour le traitement de ces organismes. Par exemple, les comprimés de 250/125 mg ne conviennent pas pour une utilisation dans un État membre de l'UE dans lequel des bactéries *Streptococcus pneumoniae* insensibles ou résistantes à la pénicilline sont couramment présentes. Cela est dû au fait que la dose quotidienne d'amoxicilline délivrée par cette présentation (750 mg) est insuffisante pour traiter ces bactéries. Il n'est pas non plus recommandé de doubler le nombre de comprimés de 250/125 mg pour atteindre des doses quotidiennes d'amoxicilline plus élevées, car cela conduirait à une administration de fortes doses d'acide clavulanique non nécessaires. Il convient donc de choisir une autre présentation d'Augmentin.»*

Le CHMP a également pris en compte l'examen des indications communes aux rapports 2:1, 4:1, 7:1 et 8:1 et a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante pour les RCP harmonisés:

- *Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée)*
- *Cystite*
- *Pyélonéphrite*
- *Cellulite*
- *Morsures d'animaux*
- *Abcès dentaires graves évoluant en cellulite.*

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE RAPPORT 4:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

À ce jour, le rapport 4:1 est largement approuvé en Europe et l'approbation en 1984 du schéma posologique TID était étayée par des études cliniques menées chez des patients pédiatriques et adultes. Le TAMM a mentionné les indications actuellement approuvées et a examiné en particulier les indications d'infections de l'appareil génito-urinaire, d'infections abdominales, d'infections des voies respiratoires et d'infections de la peau et des tissus mous (IPTM), en citant de nombreuses études cliniques et lignes directrices recommandant l'utilisation du rapport 4:1. Le TAMM a conclu que le traitement par Augmentin 4:1 est étayé pour les indications demandées et fournit aux patients et aux prescripteurs une option de valeur pour le traitement des infections légères à modérées, ainsi que plus sévères, dans des régions où la résistance bactérienne n'est pas considérée comme posant un problème important. Le TAMM a examiné les arguments présentés pour le rapport 2:1, considérant les formulations orales à rapport 4:1 comme étant actives contre de nombreux agents pathogènes et que son utilisation était justifiée.

Le CHMP a accepté la conclusion générale du TAMM. Toutefois, de nouvelles études portant sur la comparaison de l'efficacité des rapports 4:1 et 8:1 ont montré une nette infériorité du rapport 4:1, lorsque les agents causaux étaient des bactéries avec des valeurs de CMI plus élevées. Pour les indications déjà examinées pour le rapport 2:1, la seule différence est une dose plus forte d'amoxicilline de 0,5 g TID (adultes). Cette augmentation de la dose d'amoxicilline confère à ce rapport un net avantage sur le rapport 2:1 et pourrait le rendre plus approprié pour certaines indications au moins dans certaines régions. Le problème le plus important réside dans les énormes différences régionales voire locales dans l'ensemble de l'Europe et à l'intérieur des pays. Le TAMM a fourni une discussion commune sur la justification de l'utilisation des rapports 2:1 et 4:1 d'Augmentin. Le rapport 4:1 a fait l'objet d'une discussion plus détaillée par le CHMP, faisant remarquer que la dose quotidienne maximale d'amoxicilline délivrée est de 1500 mg. D'après les données présentées par le TAMM, cette dose quotidienne n'est appropriée que pour les agents pathogènes présentant une $CMI_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$, c'est-à-dire uniquement pour les agents pathogènes pour lesquels il faut un temps au-dessus de la CMI $\geq 40\%$. Le rapport 4:1 est donc considéré comme inefficace contre *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Le CHMP a également pris en compte l'examen des indications communes aux rapports 2:1, 4:1, 7:1 et 8:1 et a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante pour les RCP harmonisés:

- *Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée)*
- *Otite moyenne aiguë*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (correctement diagnostiquée)*
- *Pneumonie d'acquisition communautaire*
- *Cystite*
- *Pyélonéphrite*
- *Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaires graves évoluant en cellulite*
- *Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.*

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE RAPPORT 7:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Le rapport 7:1 a été développé pour un schéma posologique à deux prises par jour (BID) pour améliorer la commodité tout en respectant la conformité aux schémas posologiques TID originaux du rapport inférieur, en raison de l'inconfort liée à la prise de la dose de la mi-journée et aussi parce que le schéma BID est devenu une posologie standard à la place du schéma TID. Le rapport a été approuvé dans les années 1990. Pour la suspension destinée aux patients tant adultes que pédiatriques, la dose unitaire d'acide clavulanique reste la même, mais elle est désormais administrée BID au lieu de TID; cela reste suffisant pour protéger l'amoxicilline contre l'action des β -lactamases. Le TAMM a dressé la liste des indications actuellement approuvées, en discutant en particulier l'utilisation de ce rapport pour le traitement des IPTM et des amygdalites récurrentes, des otites moyennes, des sinusites, des IVRI, des infections de l'appareil urinaire (IVU), ainsi que des IVRS et des infections de l'appareil génito-urinaires; il a examiné les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, démontrant l'équivalence bactériologique des formulations BID et TID. Le TAMM a estimé que le rapport 7:1 est bien établi en pratique clinique et a énuméré les lignes directrices recommandant Augmentin, concluant que la disponibilité du rapport 7:1 apporte aux cliniciens un antibiotique à large spectre de valeur, approprié pour le traitement de toute une variété d'infections bactériennes chez les patients adultes et en pédiatrie. Les indications sont étayées par des données cliniques, des valeurs de T>CMI et par des publications parues dans des revues soumises à l'examen par des pairs.

Le CHMP a également pris en compte l'examen des indications communes aux rapports 2:1, 4:1, 7:1 et 8:1 et a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante pour les RCP harmonisés:

- *Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée)*
- *Otite moyenne aiguë*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (correctement diagnostiquée)*
- *Pneumonie d'acquisition communautaire*
- *Cystite*
- *Pyélonéphrite*
- *Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaires graves évoluant en cellulite*
- *Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.*

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE RAPPORT 8:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Le rapport 8:1 d'Augmentin a été autorisé en 1990, développé en réponse à des inquiétudes concernant la prévalence croissante de souches résistantes de *S. pneumoniae* en France, notamment chez les jeunes enfants souffrant d'otite moyenne aiguë. À l'époque, le rapport 4:1 d'Augmentin était largement utilisé pour le traitement d'infections chez les enfants. La dose plus faible d'amoxicilline contenue dans le rapport 4:1 a été considérée comme insuffisante pour atteindre les niveaux de CMI d'amoxicilline nécessaires pour éradiquer les souches de *S. pneumoniae* à sensibilité réduite à la pénicilline. Le TAMM a dressé la liste des indications actuellement approuvées et a examiné les

données issues d'essais cliniques menés chez des patients pédiatriques et adultes sur le traitement de l'otite moyenne et des IVU, démontrant la bioéquivalence entre le schéma posologique 8:1 pour les adultes et le schéma posologique 8:1 pour les patients pédiatriques, ainsi que l'efficacité du rapport 8:1 BID chez les adultes. Par conséquent, ce schéma posologique est désormais bien établi en France pour le traitement des infections des voies respiratoires chez les adultes, notamment de la PAC, de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique (EABC), de la bronchite aiguë, de l'OMA et de la sinusite. Le TAMM a aussi énuméré de nombreuses études publiées et a examiné d'autres indications, comme les infections de la peau et des tissus mous (IPTM), les infections des os et des articulations, l'infection abdominale, la maladie inflammatoire pelvienne, les IVU et les infections dentaires. Enfin, le TAMM a examiné les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rapport 8:1, déclarant que les valeurs moyennes à l'équilibre du T>CMI prédisent que cette formulation administrée TID permet d'obtenir une éradication maximale des souches de *S. pneumoniae* avec des CMI d'amoxicilline ou de l'association amoxicilline/acide clavulanique ≤ 2 µg/ml et sera d'une certaine efficacité contre les souches avec des CMI de 4 µg/ml. Pour les infections sévères et pour les agents pathogènes avec des CMI plus élevées, le rapport 8:1 est actif contre un grand nombre des agents pathogènes visés. Le TAMM a conclu que le rapport 8:1 serait plus approprié que le rapport 4:1 pour le traitement de certaines infections et des résultats *in vivo* étayaient la prédiction des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, selon lesquelles Augmentin 8:1 sera efficace contre les infections dues à *S. pneumoniae* avec des CMI d'amoxicilline élevées (2-4 µg/ml).

Le CHMP a conclu que le rapport 8:1 est comparable au rapport 7:1 en termes de données d'efficacité et de sécurité. Le CHMP a également pris en compte l'examen des indications communes aux rapports 2:1, 4:1, 7:1 et 8:1 et a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante pour les RCP harmonisés:

- *Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée)*
- *Otite moyenne aiguë*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (correctement diagnostiquée)*
- *Pneumonie d'acquisition communautaire*
- *Cystite*
- *Pyélonéphrite*
- *Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaires graves évoluant en cellulite*
- *Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.*

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE RAPPORT 14:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE - ES)

Augmentin ES (extra fort), suspension pédiatrique, a été développé à partir d'études cliniques menées sur l'OMA (otite moyenne aiguë) et de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques issues de modèles animaux, pour une meilleure éradication de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline (SPRP) avec des CMI de pénicilline allant jusqu'à 4 µg/ml inclus. Ce rapport répondait à un besoin médical établi dans des lignes directrices relatives aux traitements, qui recommandaient une augmentation des dosages d'amoxicilline pour le traitement des infections des voies respiratoires, notamment dans les régions à forte prévalence de *S. pneumoniae* résistants et en particulier de SPRP. Le TAMM a dressé la liste des indications actuellement approuvées et a examiné les infections des voies respiratoires (IVR), l'OMA, la pneumonie d'acquisition communautaire (PAC), l'amygdo-pharyngite et la sinusite, les infections de la peau et des tissus mous (IPTM) et les infections des voies urinaires (IVU). Le TAMM a accepté de retirer l'indication d'IPTM et d'amygdo-pharyngite, ainsi que l'indication d'IVU initialement proposée.

Le développement d'Augmentin ES (14:1) était fondé sur des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que sur des études de l'efficacité et de la sécurité cliniques, pour apporter une dose plus élevée d'amoxicilline BID, tout en conservant la même dose d'acide clavulanique que celle contenue dans le rapport 7:1 d'Augmentin existant. Le TAMM a estimé que les indications

étaient étayées par des données cliniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et des publications et qu'elles étaient donc en adéquation avec ce rapport. Le CHMP a fait remarquer que Augmentin ES a été étudié pour un usage pédiatrique pour l'otite moyenne aiguë persistante ou récurrente, lorsqu'il existe des facteurs de risque pour une présence de souches produisant des β -lactamases ou de *S. pneumoniae* présentant une sensibilité réduite à la pénicilline. En raison de ce type d'agents pathogènes résistants aux médicaments, cette formulation fortement dosée pouvait être acceptable pour le traitement de la PAC. Cependant, du fait qu'aucune documentation n'a été présentée à l'appui d'indications autres que l'OMA et la PAC, les autres indications doivent être supprimées. Le TAMM a reconnu que le programme de phase III n'avait étudié que l'OMA et que les autres indications, notamment la PAC, la sinusite bactérienne aiguë (SBA) et les IPTM avaient été extrapolées sur la base de principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, car des résultats d'études ayant porté sur l'OMA avaient montré que le concept pharmacocinétique et pharmacodynamique est prédictif des résultats cliniques. Le TAMM a fourni des justifications détaillées pour conserver l'indication de sinusite bactérienne aiguë (SBA).

Le CHMP a conclu qu'en raison du manque de données relatives à l'efficacité, l'extrapolation de l'efficacité dans le traitement de l'OMA à celui de la SBA n'est pas justifiée. En ce qui concerne la PAC, le rapport 14:1 est considéré comme couvrant de manière appropriée les SPRP. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques sur l'efficacité du traitement de la PAC chez les enfants, l'extrapolation à partir de l'expérience acquise chez les adultes est considérée comme possible. Il a également été considéré que l'utilisation d'Augmentin doit être limitée aux indications pour lesquelles les deux composants sont nécessaires. Comme Augmentin ES a été étudié dans le cadre du traitement de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline, une mention a été conservée pour informer les prescripteurs que ce rapport est approprié pour une utilisation dans le traitement des infections qui sont dues ou suspectées d'être dues à des *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline. En résumé, le CHMP a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante, pour inclusion dans les RCP harmonisés:

«Augmentin est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et de poids corporel inférieur à 40 kg, dues ou supposées être vraisemblablement dues à des bactéries Streptococcus pneumoniae résistantes à la pénicilline (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- *Otite moyenne aiguë*
- *Pneumonie d'acquisition communautaire.»*

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE RAPPORT 16:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE - SR)

Après le lancement des schémas posologiques d'Augmentin TID et BID, la résistance aux pénicillines chez les agents pathogènes des voies respiratoires a globalement augmenté de manière significative. De nombreuses lignes directrices relatives aux indications telles que la PAC et la rhinosinusite bactérienne aiguë ont donc recommandé des doses d'amoxicilline plus élevées pour s'assurer que l'éradication des infections dues à des agents pathogènes résistants se poursuive et que leur potentiel de propagation soit réduit. Augmentin SR (à libération prolongée) a par conséquent été développé pour répondre à ce nouveau besoin médical. Augmentin SR est une formulation améliorée du point de vue pharmacocinétique, développée pour maximiser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et pour apporter un traitement plus efficace contre les agents pathogènes présentant une sensibilité réduite à l'amoxicilline et à la pénicilline, en particulier *S. pneumoniae*. Le comprimé est constitué d'une couche de trihydrate d'amoxicilline (562,5mg) et d'acide clavulanique (62,5mg) à libération immédiate, ainsi que d'une couche d'amoxicilline sodium (437,5mg) à libération prolongée. Les propriétés pharmacocinétiques des composants acide clavulanique sont les mêmes que celles des formulations conventionnelles d'Augmentin. Le TAMM a dressé la liste des indications actuellement autorisées pour Augmentin SR et a examiné un certain nombre d'indications en détail, ainsi que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, déclarant que des données *in vivo* étayaient l'efficacité d'Augmentin SR contre les infections dues à des *S. pneumoniae* avec des CMI d'amoxicilline élevées (4-8 μ g/ml). Le TAMM a estimé que les résultats de phase III confirment

l'efficacité prédite d'Augmentin SR dans les services cliniques et a cité plusieurs lignes directrices établissant Augmentin SR en pratique clinique.

Le CHMP a constaté que les principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avaient été appliqués au développement de ce rapport, mais qu'aucune analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique véritable ne figurait dans la base de données cliniques. Le TAMM a répondu qu'Augmentin SR a été développé pour répondre à un besoin médical non satisfait (l'éradication des *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline avec des CMI de pénicilline ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ pour les IVR) et que le programme de développement clinique incluait des études pharmacocinétiques pour évaluer l'amélioration des propriétés pharmacodynamiques. Les données passées en revue démontrent les bénéfices cliniques de la formulation SR, ce qui constitue la base scientifique des autorisations nationales actuelles accordées pour Augmentin SR. Le TAMM a présenté un résumé détaillé des études clés évaluées et d'autres justifications et données à l'appui de l'indication de PAC, de SBA et d'exacerbations aiguës de la bronchite chronique (EABC). Le TAMM a conclu qu'Augmentin SR montre une efficacité bactériologique et clinique contre les agents pathogènes clés sensibles et résistants des voies respiratoires, quand il est utilisé empiriquement. Il a été montré que le médicament était extrêmement utile dans les régions à fréquence élevée de *S. pneumoniae* résistants à l'amoxicilline ou multi-résistants et chez certains patients (dont les isolats de *S. pneumoniae* présentaient des CMI d'amoxicilline +/- acide clavulanique allant jusqu'à 4 $\mu\text{g/ml}$ inclus).

Le CHMP a reconnu la justification scientifique et l'étude théorique pharmacocinétique et pharmacodynamique à la base du développement de cette formulation et le fait qu'elle soit exclusivement destinée au traitement d'infections dues aux SPRP. L'indication de pneumonie d'acquisition communautaire (PAC) est étayée, mais les indications de SBA et d'EABC nécessitaient une discussion plus approfondie. Il a été noté que la posologie recommandée pour le rapport 16:1 est une dose quotidienne de 4 g d'amoxicilline et de 250 mg d'acide clavulanique, induisant des concentrations sériques efficaces même contre les SPRP. Le rapport 16:1 devrait donc être efficace pour toutes les indications dans lesquelles l'efficacité des autres formulations a été démontrée. Toutefois, comme les données des essais cliniques se limitent essentiellement à des données concernant des patients souffrant de PAC en présence de co-morbidités, le CHMP a limité l'indication à la PAC. De plus, l'utilisation d'Augmentin doit être limitée aux indications pour lesquelles les deux composants sont nécessaires. Comme la formulation ST a été développée, cliniquement testée et approuvée pour le traitement des SPRP, une mention a été conservée pour informer les prescripteurs que ces formulations sont appropriées pour une utilisation dans le traitement des infections qui sont dues ou suspectées d'être dues à des *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline. En résumé, le CHMP a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante, pour inclusion dans les RCP harmonisés:

«Augmentin est indiqué pour le traitement de la pneumonie d'acquisition communautaire chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 16 ans, due ou supposée être vraisemblablement due à Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»

INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LES RAPPORTS 5:1 ET 10:1 D'AUGMENTIN (FORMULATIONS INTRA VEINEUSES)

Augmentin par voie intraveineuse est indiqué pour le traitement des infections considérées comme nécessitant un traitement parentéral en raison de la gravité de l'infection ou lorsque le patient ne peut pas tolérer un traitement par voie orale. Deux formulations intraveineuses ont été développées, avec les rapports 5:1 et 10:1. Ces deux rapports permettent un dosage flexible de l'amoxicilline, tout en délivrant une dose unitaire d'acide clavulanique appropriée. Le TAMM a présenté des études cliniques comparatives et non comparatives établissant la sécurité et l'efficacité et a dressé la liste des indications étudiées. Les études suggéraient qu'une dose de 1,2 g (1000/200 mg; rapport 5:1) TID convenait en général pour le traitement et que dans de nombreux cas, le traitement IV était suivi d'un traitement par voie orale. Le TAMM a fourni un volume important de données étayant l'utilisation

d'Augmentin IV, notamment des études et des articles de revue confirmant l'efficacité du traitement par Augmentin pour les IVRI, que ce soit par voie intraveineuse ou en traitement séquentiel IV/oral.

Le CHMP était globalement d'accord avec la conclusion du TAMM, mais a approfondi l'examen des indications d'IVRI, d'IVRS, d'IVU, d'infections gynécologiques, d'IPTM, d'infections des os et des articulations et de prophylaxie des infections chirurgicales; il a accepté et adopté la formulation harmonisée suivante, pour inclusion dans les RCP harmonisés:

- *Infections graves de l'oreille, du nez et de la gorge (telles que mastoïdites, infections périamygdaliennes, épiglottites et sinusites, quand elles sont accompagnées de signes et de symptômes systémiques graves)*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (correctement diagnostiquée)*
- *Pneumonie d'acquisition communautaire*
- *Cystite*
- *Pyélonéphrite*
- *Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaires graves évoluant en cellulite*
- *Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite*
- *Infections intra-abdominales*
- *Infections génitales féminines.*

Prophylaxie des infections associées à des procédures chirurgicales majeures chez les adultes, comme celles concernant:

- *le tractus gastro-intestinal*
- *la cavité pelvienne*
- *la tête et le cou*
- *les voies biliaires.*

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Les diverses formulations d'Augmentin différant en termes de rapport amoxicilline/acide clavulanique permettent au prescripteur de varier la dose de chaque composant indépendamment et offrent la commodité d'un comprimé ou d'une injection unique. La démarche a consisté à maintenir fixe la dose d'acide clavulanique dans chaque dose d'Augmentin, tout en variant la quantité d'amoxicilline en fonction de la gravité de l'infection, du site de l'infection (et donc vraisemblablement de l'éventail des agents pathogènes) et du schéma local de la sensibilité à l'association amoxicilline/acide clavulanique des agents pathogènes probables. Afin de pouvoir formuler des recommandations de dosage harmonisées pour tous les pays, un dosage standard et un dosage plus fort sont proposés pour chaque formulation, tant pour les adultes que pour les enfants. Une posologie plus élevée peut être appropriée dans certaines indications et dans les régions à prévalence d'organismes résistants plus élevée, même si l'infection n'est pas catégorisée comme «sévère». Quand on considère la dose totale quotidienne d'amoxicilline appropriée pour les différents degrés de gravité des infections, il y a donc un certain chevauchement dans les recommandations, permettant au prescripteur de choisir le schéma posologique le mieux adapté aux besoins individuels du patient (notamment en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale). Les recommandations pédiatriques ont été harmonisées en fonction de classes d'âge plutôt que de l'âge du patient, avec la seule exception d'une limite d'âge inférieure pour les très jeunes patients. Les recommandations de schéma posologique pour les patients insuffisants rénaux et hépatiques ont également été simplifiées et harmonisées.

Par ailleurs, des mentions ont été ajoutées pour les formulations contenant 125 mg d'acide clavulanique par dose, informant que si une dose quotidienne d'amoxicilline plus élevée est nécessaire, il est recommandé d'utiliser un autre rapport d'Augmentin pour éviter une administration de doses inutilement fortes d'acide clavulanique. Toutes les discussions spécifiques à un rapport donné d'Augmentin sont rapportées ci-dessous.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 2:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Ce rapport n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de six ans. Chez les adultes, le dosage plus élevé est recommandé pour les infections sévères, notamment les IVU chroniques et récurrentes et les IVRI. Chez les enfants, le dosage plus élevé est recommandé pour des infections telles que l'otite moyenne, la sinusite, les IVRI et les IVU. Le CHMP a approuvé les recommandations de schémas posologiques basés sur des intervalles de poids dans la population pédiatrique, ainsi que la proposition de schémas posologiques différents tenant compte de l'argument selon lequel «le choix du schéma posologique est déterminé par le niveau de résistance prévalant dans le milieu concerné et également par des facteurs comme la gravité de l'infection». Cependant, au vu des résultats des toutes dernières études, le CHMP a inclus une mention indiquant que les schémas posologiques les plus faibles (2:1 et 4:1) ne conviennent pas pour une utilisation dans les cas où il y a un risque élevé que les agents pathogènes présumés présentent une sensibilité réduite ou une résistance aux agents bêta-lactames qui n'est pas induite par des β -lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Le paragraphe sur la dose quotidienne a été révisé et sa lisibilité améliorée. Le texte relatif à la posologie a été révisé, pour contenir des recommandations pour l'utilisation d'Augmentin suspension chez les enfants de plus de 6 ans et pesant moins de 40 kg. Le CHMP a également fait une différence entre les comprimés 2:1 (et les comprimés dispersibles) et la poudre pour suspension orale. La limite inférieure pour les comprimés est de 40 kg de poids corporel, sur la base de la dose minimale (250/125 mg TID), tandis que l'âge minimal est limité à 6 ans, sur la base des formulations 2:1 actuellement autorisées.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 4:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les doses supérieures à 40/10 mg/kg/jour chez les enfants de moins de 2 ans. Chez les adultes, le dosage plus élevé est recommandé pour des infections graves, notamment les infections chroniques et récurrentes des voies urinaires et les infections des voies respiratoires inférieures. Chez les enfants, le dosage plus élevé est recommandé pour les infections comme l'otite moyenne, la sinusite, les infections des voies respiratoires inférieures et les infections des voies urinaires. Globalement, le CHMP a approuvé les recommandations de schémas posologiques en fonction de différents intervalles de poids dans la population pédiatrique, ainsi que la proposition de schémas posologiques différents tenant compte de l'argument que «le choix du schéma posologique est déterminé par le niveau de résistance prévalant dans le milieu concerné et également (dans certains États membres) par des facteurs comme la gravité de l'infection». Cependant, au vu des résultats des toutes dernières études, le CHMP a inclus une mention indiquant que les schémas posologiques les plus faibles (2:1 et 4:1) ne conviennent pas pour une utilisation dans les cas où il y a un risque élevé que les agents pathogènes présumés présentent une sensibilité réduite ou une résistance aux agents bêta-lactames qui n'est pas induite par des β -lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Le paragraphe sur la dose quotidienne a été révisé et sa lisibilité améliorée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 7:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les doses supérieures à 45/6,4 mg/kg/jour chez les enfants de moins de 2 ans et il est donc impossible de formuler des recommandations de schémas posologiques pour cette population. Chez les adultes, le dosage plus élevé est recommandé pour des infections graves, notamment les infections chroniques et récurrentes des voies urinaires et les infections des voies respiratoires inférieures. Chez les enfants, le dosage plus élevé est recommandé pour les infections comme l'otite moyenne, la sinusite, les infections des voies respiratoires inférieures et les infections des voies urinaires. Globalement, le CHMP a approuvé le texte et ajouté une mention reflétant la posologie proposée en termes de raisonnement pharmacocinétique et pharmacodynamique et de prévalence de la résistance dans l'ensemble de l'Europe.

Le texte sur la dose quotidienne a été révisé et sa lisibilité améliorée. Les données disponibles étayant les schémas posologiques BID et TID ont été prises en compte et le schéma BID a été déclaré dose standard, tandis que le schéma TID a été cité comme dose plus élevée destinée plus *particulièrement aux infections telles que l'otite moyenne, la sinusite, les infections des voies respiratoires inférieures et les infections des voies urinaires*, apportant au prescripteur la flexibilité du choix du schéma posologique le mieux adapté en fonction de facteurs cliniques et locaux/régionaux.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 8:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE)

Il n'y a aucune donnée clinique pour les enfants âgés de moins d'un mois. Il est donc impossible de formuler des recommandations de schémas posologiques pour cette population. Chez les adultes, le dosage plus élevé est recommandé pour des infections graves, notamment les infections chroniques et récurrentes des voies urinaires et les infections des voies respiratoires inférieures. Chez les enfants âgés d'un mois et plus, le dosage plus élevé est recommandé pour des infections plus graves. Le CHMP a recommandé le retrait de la recommandation de doubler les prises des rapports 2:1 et 4:1 plutôt que d'utiliser les formulations de rapports amoxicilline/acide clavulanique plus élevés, comme les rapports 7:1 et 8:1.

Il manque des données pour justifier une mention précise d'une dose quotidienne maximale acceptable d'acide clavulanique. Comme une dose quotidienne de 375 mg est considérée comme suffisante pour inhiber les β -lactamases sensibles, la mention proposée a été considérée comme reflétant mieux la situation que le fait d'indiquer une dose quotidienne maximale. Le CHMP l'a approuvée, dans la mesure où elle devrait correspondre à une dose quotidienne standard d'acide clavulanique pour toutes les formulations contenant 125 mg d'acide clavulanique par dose. Cette dose quotidienne standard ne doit pas être dépassée et elle représente en fait une dose quotidienne maximale contribuant à la sécurité d'emploi d'Augmentin. La dose standard est une prise TID et le CHMP a limité la dose plus faible aux IPTM et à la sinusite non grave.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 14:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE - ES)

Le rapport 14:1 d'Augmentin a été spécialement développé pour une utilisation chez les enfants (pesant moins de 40kg) nécessitant des concentrations plus élevées d'amoxicilline, mais avec la même dose unitaire d'acide clavulanique. Les recommandations de schémas posologiques pour Augmentin ES sont étayées par des données de sécurité et d'efficacité cliniques pour l'OMA. Augmentin ES suspension est recommandé pour une posologie de 90/6,4 mg/kg/jour répartis en deux doses à prendre à 12 heures d'intervalle pendant 10 jours. Il n'y a pas de données cliniques sur l'association amoxicilline/acide clavulanique chez les enfants âgés de moins de 3 mois.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 16:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION ORALE - SR)

Le rapport 16:1 d'Augmentin a été développé pour et étudié dans des indications spéciales chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus, nécessitant des concentrations d'amoxicilline plus élevées par rapport à la dose d'acide clavulanique. Les recommandations de schémas posologiques pour Augmentin SR sont étayées par des données de sécurité et d'efficacité cliniques détaillées. Augmentin SR joue un rôle important dans la lutte contre les infections, en particulier dans les pays et les régions locales à hauts niveaux de résistance de *S. pneumoniae*. Le TAMM a examiné le schéma posologique et déclaré que le mécanisme d'inhibition des β -lactamases bactériennes par l'acide clavulanique est différent de celui de l'amoxicilline: alors que l'amoxicilline est un agent hautement bactéricide, qui agit en se fixant à une ou plusieurs protéines liant les pénicillines (PLP) intervenant dans la synthèse de la paroi cellulaire, l'acide clavulanique est un inhibiteur compétitif irréversible de certaines β -lactamases bactériennes intracellulaires et empêche ces enzymes d'inactiver l'amoxicilline. Par conséquent, une éradication efficace des organismes produisant des β -lactamases par l'association amoxicilline/acide clavulanique dépend d'une inhibition initiale efficace des β -lactamases par l'acide

clavulanique. En outre, un effet post-inhibiteur des β -lactamases appuie également la conclusion selon laquelle les effets inhibiteurs de l'acide clavulanique exercés contre les β -lactamases persistent fortement une fois que l'acide clavulanique lui-même a disparu du sérum. Les études cliniques menées sur la PAC et l'EABC confirment également l'efficacité d'Augmentin SR dans le traitement d'infections dues à *H. influenzae* et *M. catarrhalis* producteurs de β -lactamases. Le TAMM a estimé que les données disponibles confirment que les schémas posologiques d'Augmentin SR contiennent suffisamment d'acide clavulanique pour conférer une protection totale contre les β -lactamases de *H. influenzae* et *M. catarrhalis*. Le CHMP a convenu que la dose de 125 mg d'acide clavulanique BID est considérée comme appropriée pour inhiber les β -lactamases de *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 5:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION INTRA VEINEUSE)

La prophylaxie chirurgicale par Augmentin IV doit viser à protéger le patient pendant la période de risque d'infection. Des signes cliniques manifestes d'infection lors de l'opération nécessiteront un traitement post-opératoire normal par voie intraveineuse ou orale. Le CHMP a accepté de supprimer la mention d'ajout d'amoxicilline seule au rapport 5:1, puisque les présentations 10:1 offrent une solution alternative adaptée. Le TAMM a proposé qu'une fréquence d'administration plus élevée que trois fois par (toutes les 8 heures) est appropriée dans certains États membres, selon le type d'infection ou de procédure chirurgicale. Le CHMP n'était pas d'accord, car la restriction à trois fois par jour est fondée sur la dose maximale d'acide clavulanique à ne pas dépasser sans preuve scientifique précise.

La posologie d'une prise toutes les 12 heures pour le rapport 5:1 a été revue pour le traitement des infections, la majorité des études cliniques ayant évalué un schéma posologique TID. De plus, un schéma BID pour le rapport 5:1 chez les adultes (≥ 40 kg) ne produirait pas les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques appropriées et les paramètres pharmacocinétiques d'une dose intraveineuse de 1,2 n'ont pas été déterminés. Cependant, pour 1,1 g d'association amoxicilline/acide clavulanique administré par voie intraveineuse trois fois par jour, le $T > C_{MI}$ représentait 40 % de la durée des intervalles entre les prises pour les agents pathogènes avec une CMI allant jusqu'à 4 μ g/ml. Un schéma posologique BID ne permettrait donc probablement pas d'obtenir les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques visées pour éradiquer les agents pathogènes avec des CMI plus élevées. Les agents pathogènes avec des CMI plus élevées ont tendance à être plus répandus chez les patients présentant des infections plus graves et un schéma posologique IV BID pourrait potentiellement avoir des résultats moins favorables. Enfin, la posologie pédiatrique pour le rapport 5:1 a été revue, car des doses IV d'acide clavulanique supérieures à 5 mg/kg ne sont pas recommandées et la rubrique 4.2 contient déjà des textes préconisant l'utilisation de dosages différents lorsque des doses d'amoxicilline plus élevées sont nécessaires.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU RAPPORT 10:1 D'AUGMENTIN (FORMULATION INTRA VEINEUSE)

La prophylaxie chirurgicale par Augmentin IV doit viser à protéger le patient pendant la période de risque d'infection. Des signes cliniques manifestes d'infection lors de l'opération nécessiteront un traitement post-opératoire normal par voie intraveineuse ou orale. Sur la base de l'argumentation en faveur de la suppression d'un ajout d'amoxicilline seule au rapport 5:1, des informations ont été ajoutées sur l'augmentation de la dose d'acide clavulanique. La fréquence d'administration a été revue, car elle ne doit pas dépasser trois fois par jour (toutes les 8 heures), du fait que la dose maximale d'acide clavulanique ne doit pas être dépassée sans preuve scientifique précise. Allant dans le sens de la discussion précédente des prises toutes les 12 heures, le CHMP a modifié la posologie pour le rapport 10:1 IV en conséquence.

PASSAGE AU TRAITEMENT PAR VOIE ORALE

Le CHMP était d'accord avec la proposition du TAMM d'inclure dans le RCP de plusieurs formulations d'Augmentin une formulation concernant la possibilité de passer du traitement IV à une administration par voie orale pour plusieurs indications, mais était d'avis que ce passage du traitement

IV à l'administration orale ne se limite pas à des indications particulières et doit être une option pour toutes les indications. De plus, le passage de la voie intraveineuse à la voie orale pour les rapports 14:1 (ES) et 16:1 (SR) d'Augmentin a été considéré comme une option de valeur pour l'arrêt du traitement IV pour les infections dont les agents causaux sont ou sont supposés être des SPRP et lorsque la poursuite du traitement par Augmentin par voie orale est nécessaire. Le CHMP a donc adopté la formulation suivante pour les formulations IV d'Augmentin:

«Le traitement par Augmentin peut être mis en place en utilisant une préparation intraveineuse et complété par une formulation orale considérée comme appropriée pour le patient individuel.»

POSOLOGIE DANS DES POPULATIONS SPECIALES DE PATIENTS

Pour l'insuffisance rénale, la littérature publiée relative aux propriétés pharmacocinétiques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, administrés à des patients insuffisants rénaux, indique une diminution de la clairance rénale des deux médicaments et que la baisse de la fonction rénale a une plus grande influence sur la clairance de l'amoxicilline que sur celle de l'acide clavulanique. Le TAMM estime que pour des schémas thérapeutiques utilisant les rapports 7:1 et 8:1, ainsi que le rapport 10:1 intraveineux, il n'y a pas suffisamment de données sur lesquelles fonder une recommandation de schémas posologiques pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min). Il est plutôt recommandé aux prescripteurs d'utiliser le rapport 4:1, lorsque les taux thérapeutiques d'acide clavulanique dans ces cas ont été précisés dans la littérature. Le TAMM a également confirmé que la posologie du rapport 4:1 chez les patients insuffisants rénaux est largement recommandée dans l'ensemble de l'UE. Pour l'insuffisance hépatique, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander des schémas posologiques; il est conseillé aux prescripteurs de doser avec prudence et de surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers. Un texte a été inclus à la rubrique 4.4 pour toutes les formulations pour répéter qu'Augmentin doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

La rubrique du RCP relative aux contre-indications définit les situations dans lesquelles le médicament ne doit pas être administré au patient pour des raisons de sécurité. Les contre-indication examinées s'appliquent à tous les rapports d'Augmentin. En particulier, les contre-indications concernant la mononucléose, l'insuffisance hépatique sévère, la présence d'aspartame dans la suspension orale et l'hypersensibilité à l'amoxicilline, à l'acide clavulanique ou à l'un des autres composants, ont été examinées. Le CHMP a considéré une contre-indication pour tous les bêta-lactames comme étant inappropriée et inutilement restrictive, excluant potentiellement l'utilisation de plusieurs bêta-lactames chez des patients qui pourraient les prendre en toute sécurité. Les mentions suivantes ont été acceptées pour les RCP harmonisés pour traiter ce problème:

«Hypersensibilité aux substances actives, à l'une des pénicillines ou à l'un des autres composants.

Antécédent d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (anaphylaxie par exemple) à un autre agent bêta-lactame (par exemple. une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

Antécédents de jaunisse/insuffisance hépatique due à l'association amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).»

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cette rubrique contient des informations détaillées sur les maladies et les groupes spéciaux de patients pour lesquels Augmentin doit être utilisé avec précaution. Les mêmes mises en garde et précautions s'appliquent à toutes les formulations d'Augmentin, sauf en ce qui concerne plusieurs mentions spécifiques à une formulation donnée, comme les mentions spéciales pour les formulations IV relatives à la teneur en sodium et en potassium d'Augmentin. En particulier, les données sur l'insuffisance rénale, la crystallurie et le développement excessif d'infections fongiques et d'un

exanthème pustuleux généralisé aigu ont été passées en revue et des formulations harmonisées ont été proposées. Le TAMM a également passé en revue les autres mentions figurant dans les RCP de certains États membres. La plupart des mentions soit étaient déjà couvertes par le texte harmonisé proposé, soit manquaient de données les étayant. Des mentions concernant le traitement de patients âgés (de plus de 60 ans), l'effet possible de l'amoxicilline sur les tests de glucose, de malabsorption du glucose-galactose et les résultats faussement positifs de la recherche d'antigènes par le test Platelia *Aspergillus* pendant le traitement ont été examinées. En résumé, le CHMP a accepté et adopté une formulation harmonisée pour inclusion dans les RCP harmonisés.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les interactions s'appliquent à tous les rapports d'Augmentin. L'amoxicilline, comme d'autres antibiotiques bêta-lactames, est largement excrétée par les reins et n'est pas métabolisée par les enzymes CYP450; l'acide clavulanique est partiellement métabolisé par le foie et essentiellement excrété inchangé dans l'urine. En conséquence, il est improbable que des interactions métaboliques du médicament modifiant les taux de l'un des composants de manière significative aient une importance clinique. Le CHMP a pris note des recherches approfondies dans la littérature et des analyses des données disponibles effectuées par le TAMM et a accepté le texte sur les anticoagulants oraux, mais a demandé au TAMM d'inclure une mention sur l'interaction avec le méthotrexate. Le CHMP a approuvé un texte indiquant clairement que l'utilisation concomitante de Probenécide et d'Augmentin n'est pas recommandée. La base scientifique de l'inclusion d'une mention sur l'interaction avec les contraceptifs oraux a été évaluée et il y a un manque des preuves pour une interaction entre Augmentin et les contraceptifs oraux.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Les informations fournies pour cette rubrique s'appliquent à tous les rapports d'Augmentin. Le CHMP a pris note des analyses détaillées des textes autorisés et de la formulation proposée. En résumé, le CHMP a considéré que l'utilisation d'Augmentin doit être évitée pendant la grossesse, à moins qu'elle ne soit considérée comme indispensable par le médecin; il a estimé que l'association amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisée en cas d'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin en charge. Le CHMP a approuvé une formulation harmonisée pour inclusion dans les RCP harmonisés.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pour tous les rapports d'Augmentin, le CHMP a considéré que des effets indésirables peuvent survenir et a inclus des recommandations dans les RCP harmonisés.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Ces dernières années, le TAMM a développé un processus proactif pour l'identification des alertes de sécurité, consistant en une revue en cours des cas individuels importants, une revue des données agrégées sur les événements indésirables par utilisation d'analyses disproportionnées et une revue de la littérature médicale publiée. Le CHMP a demandé que les données sur la fréquence soient utilisées conformément aux recommandations des lignes directrices relatives au RCP et a recommandé d'utiliser une introduction décrivant les fréquences. La mention verbale des fréquences doit être conforme aux dernières mises à jour des modèles (*QRD-Templates*) produits par le groupe d'évaluation de la qualité des documents de l'EMA et les fréquences doivent être indiquées sous forme de tableau. Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Le CHMP a recommandé d'inclure les formulations suivantes dans les RCP harmonisés:

«Symptômes et signes de surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux et de trouble de l'équilibre du liquide et des électrolytes peuvent être manifestes. Une crystallurie d'amoxicilline, entraînant dans certains cas une insuffisance rénale, a été observée (voir rubrique 4.4).

Des convulsions peuvent survenir chez des patients insuffisants rénaux ou qui reçoivent des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline dans les cathéters vésicaux a été rapportée, principalement après une administration intraveineuse de fortes doses. Une vérification régulière de la perméabilité doit être maintenue (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique, en veillant à l'équilibre hydro-électrolytique.

L'association amoxicilline/acide clavulanique peut être supprimée de la circulation sanguine par hémodialyse.»

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Cette rubrique est particulièrement importante pour les antibactériens. Le TAMM a mis à jour les RCP pour Augmentin conformément aux recommandations du CHMP relatives au développement d'agents antibactériens. Des propositions ont été faites pour chaque sous-rubrique («Mode d'action» et «Mécanismes de résistance», «Rapport pharmacocinétique / pharmacodynamie» et «Concentrations critiques»). Les concentrations critiques EUCAST doivent être utilisées exactement telles qu'elles sont formulées par EUCAST et la liste des agents pathogènes pour toutes les formulations ont aussi été réduites aux agents pathogènes importants pour les indications harmonisées. Le CHMP a adopté la phrase suivante pour mentionner que les rapports ES (14:1) et SR (16:1) d'Augmentin peuvent être utilisés pour le traitement des *S. pneumoniae* à sensibilité réduite à la pénicilline dans les indications approuvées:

*«Cette présentation de l'association amoxicilline/acide clavulanique convient uniquement au traitement des bactéries *Streptococcus pneumoniae* qui sont résistantes à la pénicilline dans les indications approuvées (voir rubrique 4.1).»*

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le TAMM a examiné les données pharmacocinétiques de toutes les formulations d'Augmentin existantes, groupées en fonction de leurs rapports respectifs. Les données forment la base des rubriques correspondantes des RCP harmonisés. Les propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, seuls ou en association, ont également été résumées. Le CHMP a accepté la proposition du TAMM. En résumé, le CHMP a accepté et adopté une formulation harmonisée pour inclusion dans les RCP harmonisés.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Le CHMP a pris note de la présentation et du résumé du TAMM des différentes données disponibles de cette rubrique et a accepté et adopté le texte harmonisé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Les rubriques 1, 2 et 3 sont à compléter au niveau national. De même, les rubriques 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 et 6.5 seront également complétées au niveau national. Pour la rubrique 6.6, il n'y a pas «Pas d'exigences particulières» pour l'élimination des produits non utilisés.

NOTICE ET TESTS D'UTILISATEURS

Les modifications proposées mentionnées pour les RCP ont été reprises de manière appropriée dans les notices, si elles sont importantes pour les patients. Une revue complète de la qualité de l'information sur les produits a également été menée et la notice a été révisée en conséquence. La possibilité de casser les comprimés d'Augmentin SR pour les avaler plus facilement a été évaluée et acceptée. Des tests d'utilisateurs complets et détaillés ont été effectués sur la notice et le CHMP a considéré que les deux rapports de tests de la lisibilité fournis, ainsi que les rapports de tests effectués sur des notices comparables, sont acceptables.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine visait à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été examinés sur la base de la documentation fournie et de l'examen scientifique tenu en son sein,

le CHMP a recommandé de procéder aux modifications des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés à l'annexe III pour Augmentin et les dénominations associées (voir annexe I).