

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI AUGMENTIN E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (V. ALLEGATO I)

Augmentin è un prodotto antibatterico di ampio e consolidato impiego, che associa un antibiotico semisintetico, l'amoxicillina (amoxicillina triidrata), e un inibitore delle beta-lattamasi, l'acido clavulanico (sale di potassio). Il composto amoxicillina/acido clavulanico è stato originariamente sviluppato in risposta all'esigenza di un antibiotico ad ampio spettro per uso orale che coprisse gli agenti patogeni produttori di beta-lattamasi. Le formulazioni di Augmentin per uso orale sono disponibili a livello mondiale dal 1981 e quella per la somministrazione endovenosa dal 1984. Nel corso degli anni, il rapporto tra amoxicillina e acido clavulanico è stato variato per tenere conto delle esigenze di prescrizione, offrire una maggiore comodità di dosaggio e rispecchiare le raccomandazioni per il trattamento di infezioni più gravi o causate da organismi resistenti. L'amoxicillina inibisce l'attività dell'enzima transpeptidasi, responsabile della formazione dei legami crociati del peptidoglicano nella parete cellulare dei batteri, indebolendo quest'ultima e provocando il rigonfiamento e la rottura della cellula. Poiché l'amoxicillina viene rapidamente idrolizzata dalle beta-lattamasi, Augmentin contiene anche l'acido clavulanico, un inibitore delle beta-lattamasi che protegge l'amoxicillina dalla degradazione e ne estende lo spettro antibatterico a molti batteri di norma resistenti alle penicilline e cefalosporine.

Un'ampia gamma di presentazioni diverse di Augmentin con un rapporto crescente tra amoxicillina e acido clavulanico è autorizzata per l'uso orale (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 e 16:1) e per l'uso parenterale (5:1 e 10:1) negli adulti e in pediatria. Tutte le autorizzazioni nell'UE sono state ottenute tramite registrazione nazionale, fatto che ha determinato alcune differenze nel foglio illustrativo, in particolare nelle sezioni Indicazioni e Posologia, ed è quindi stata avviata una procedura di rinvio al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale e quindi armonizzarli in tutta l'UE. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha discusso e valutato alcune indicazioni alla luce delle schede informative globali (GDS) del titolare dell'AIC, dei dati, della letteratura e degli studi pertinenti pubblicati e della prassi clinica attuale. La valutazione del rapporto rischi/benefici per le formulazioni approvate nei diversi Stati membri è stata effettuata in riferimento ai modelli di resistenza esistenti negli Stati membri nei quali il prodotto è commercializzato. Nella valutazione del rapporto rischi/benefici condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) non è stato esaminato l'uso di tali prodotti su altri mercati, dove potrebbero essere presenti modelli di resistenza diversi.

Il titolare dell'AIC ha presentato motivazioni per le diverse formulazioni raggruppate in funzione del rapporto amoxicillina/acido clavulanico, a prescindere dai dosaggi e dalle forme farmaceutiche all'interno di ciascun gruppo. Per le sezioni 4.1 e 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), il testo proposto per le formulazioni con lo stesso rapporto amoxicillina/acido clavulanico è esaminato in sequenza, a partire dal rapporto inferiore 2:1, attraverso il rapporto più elevato per uso orale 16:1, fino al rapporto per la somministrazione endovenosa (EV) 10:1. Per le altre sezioni dell'RCP e del foglio illustrativo, il testo proposto si applica a tutte le formulazioni, a prescindere dal rapporto, eccetto nei casi chiaramente indicati. Durante la valutazione sono state individuate le questioni in sospeso, che saranno affrontate dal titolare dell'AIC.

2.1 Valutazione critica

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Prima dell'armonizzazione, all'inizio della procedura, le indicazioni per i diversi rapporti erano raggruppate come segue:

- presentazioni per uso orale con rapporti più bassi (2:1, 4:1 e 7:1), autorizzate in generale per la stessa serie di indicazioni;

- due rapporti per somministrazione endovenosa (5:1 e 10:1), autorizzati per la stessa serie di indicazioni;
- Augmentin ES (Extra Strength, extra forte) e SR (Sustained Release, a rilascio controllato), sviluppati in risposta a esigenze cliniche specifiche legate alla presenza di patogeni resistenti. Questa serie di indicazioni è diversa da quella relativa alle formulazioni con rapporti più bassi;
- formulazioni con rapporto 8:1, per impiego generale nella popolazione priva di patologie renali, approvate soltanto in Francia e associate alla propria serie di indicazioni.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE COMUNI PER ALCUNI RAPPORTI

Tonsillite

Il titolare dell'AIC ha riconosciuto che Augmentin non è il medicinale di prima scelta per la cura della tonsillite streptococcica acuta, ma è raccomandato come possibile alternativa per il trattamento di pazienti con episodi multipli ricorrenti di tonsillite streptococcica, in quanto è stato dimostrato che offre elevate percentuali di eradicazione degli streptococchi dalla rinofaringe. Il titolare dell'AIC ha quindi ritenuto che Augmentin sia un medicinale efficace per la tonsillite ricorrente perché è efficace e ampiamente utilizzato nelle infezioni delle vie respiratorie superiori (upper respiratory tract infections, URTI) in generale ed è attivo contro cocchi e anaerobi Gram-positivi e Gram-negativi. L'acido clavulanico protegge inoltre l'amoxicillina dall'inattivazione nei casi in cui le infezioni possono essere polimicrobiche o quando possono essere presenti organismi non patogeni produttori di beta-lattamasi. Il CHMP ha osservato che la tonsillite/faringite e la sinusite non complicata sono spesso di origine virale e, se dovute a batteri, il patogeno più comune è *S. pyogenes*, che è comunque sensibile alla penicillina e va trattato con la sola amoxicillina o con la penicillina. Il trattamento della tonsillite ricorrente con Augmentin si basa sull'assunto che altri batteri presenti nella cavità orale producano escrescenze di beta-lattamasi nell'ambiente provocando l'inattivazione delle penicilline non protette. Il CHMP ha stabilito che i dati disponibili su questa indicazione non sono sufficienti, a meno che non siano suffragati da dati clinici, e ha eliminato l'indicazione in tutte le formulazioni.

Setticemia

Il CHMP ha chiesto il ritiro dell'indicazione della setticemia in generale, in quanto il focolaio della setticemia deve essere trattato in modo adeguato e quindi questa indicazione non è ammissibile. Il titolare dell'AIC ha accettato di ritirare l'indicazione di setticemia da tutti gli RCP delle formulazioni per uso orale e parenterale.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE COMUNI PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 2:1, 4:1, 7:1 E 8:1 (USO ORALE)

Il titolare dell'AIC ha proposto le stesse indicazioni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1, i quali vengono esaminati insieme. L'equivalenza dei diversi regimi di dosaggio è confermata da studi clinici randomizzati negli adulti con diverse infezioni acquisite in comunità e in pediatria.

Infezioni delle vie urogenitali

Il CHMP ha concluso che questa indicazione generica non è ammissibile, perché né l'amoxicillina/acido clavulanico né l'amoxicillina sono attualmente indicati per il trattamento delle patologie causate da *N. gonorrhoeae*. Dopo aver valutato le risposte del titolare dell'AIC, il CHMP ha deciso che Augmentin è idoneo alle indicazioni riportate per il medicinale di cistite e pielonefrite. Sebbene molti patogeni importanti per le infezioni delle vie urinarie mostrino tassi di resistenza ad Augmentin superiori al 10%, il medicinale è considerato una valida alternativa perché il problema è comune a tutti gli agenti antimicrobici con questa indicazione e la scelta dell'agente dipende dal paziente e dalla situazione epidemiologica. Il CHMP ha adottato le indicazioni "Cistite" e "Pielonefrite".

Sepsi intra-addominale

L'amoxicillina/acido clavulanico non è raccomandato per la sepsi intra-addominale. La terapia antibatterica empirica deve fornire una copertura ad ampio spettro dei patogeni sia aerobici sia

anaerobici. Augmentin ha le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (PK/PD) appropriate per prevederne l'efficacia clinica contro i patogeni Gram-positivi e molti patogeni Gram-negativi, compresi quelli anaerobici, e una buona penetrazione nel peritoneo. Queste caratteristiche lo rendono un antibiotico appropriato per le infezioni intra-addominali. Il CHMP ha approvato i dati e la motivazione del titolare dell'AIC, soprattutto la natura polimicrobica delle infezioni intra-addominali, e il recente impiego di Augmentin in studi controllati ne suffraga l'uso sia per il trattamento empirico iniziale EV sia per il successivo trattamento orale dopo il passaggio da quello EV. Ciò è altresì confermato da diversi documenti di orientamento e il CHMP ha adottato l'indicazione: "*Infezioni intra-addominali*" per le formulazioni EV di Augmentin.

Infezioni delle vie respiratorie superiori

Il CHMP ha preso atto degli studi clinici che confrontano l'efficacia dei diversi regimi di dosaggio dell'amoxicillina/acido clavulanico nella tonsillite ricorrente e del fatto che alcune linee guida nazionali raccomandino Augmentin o penicillina+inibitore delle beta-lattamasi come terapia d'elezione per l'otite media acuta (acute otitis media, AOM), di norma una superinfezione batterica con presenza di fluido purulento o micropurulento nell'orecchio medio. Negli adulti, l'AOM è rara, ma i batteri interessati sono gli stessi presenti nei bambini e le scelte terapeutiche non cambiano. Una terapia raccomandata è amoxicillina/acido clavulanico, soprattutto se non sono disponibili marcatori batteriologici. Per le infezioni diverse dall'AOM, la terapia antibiotica iniziale di norma non è consigliata. Nel complesso è un'indicazione ben consolidata, e il CHMP ha deciso di limitare l'indicazione a "*Otite media acuta*".

Infezioni delle vie respiratorie inferiori e bronchite acuta

Secondo le linee guida, si deve prendere in considerazione il trattamento antibiotico in pazienti affetti da infezioni delle vie respiratorie inferiori (lower respiratory tract infections, LRTI) nelle seguenti situazioni: polmonite sospetta o conclamata, esacerbazioni selezionate di malattie polmonari croniche ostruttive, pazienti di età superiore a 75 anni e febbre, insufficienza cardiaca, diabete mellito e gravi disturbi neurologici. Queste indicazioni sono approvate in tutti i paesi dell'UE e Augmentin è un trattamento efficace riconosciuto in diverse linee guida nazionali. Per la bronchite acuta nei bambini, le linee guida indicano che nel paziente medio con una LRTI non complicata in cura primaria, se non si sospetta polmonite, il trattamento antibiotico non ha dimostrato alcun beneficio rispetto al placebo. Una revisione Cochrane ha concluso che il trattamento antibiotico in pazienti con bronchite acuta ha un modesto effetto benefico che non supera gli effetti collaterali del trattamento. Il CHMP ha osservato che la bronchite acuta in gran parte dei casi ha eziologia virale e la necessità sistematica di un trattamento antibiotico è dubbia. Il titolare dell'AIC ha accettato di ritirare l'indicazione di bronchite acuta, in quanto la formulazione "*Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*" rispecchia l'indicazione in modo più adeguato.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli

Il CHMP ha rilevato che l'amoxicillina/acido clavulanico è stata valutata nelle infezioni della pelle e dei tessuti molli (skin and soft tissue infections, SSTI) non complicate, tra cui ferite infette, ascessi, cellulite, foruncolosi e impetigine. Sono stati condotti diversi studi comparativi e non comparativi sulle SSTI, sia negli adulti sia nei bambini. Per quanto riguarda la cellulite, il CHMP ha osservato che la terapia per il tipico caso di erisipela o cellulite dovrebbe comprendere un antibiotico attivo contro gli streptococchi e ha quindi ritenuto che l'amoxicillina/acido clavulanico possa essere un'alternativa per il trattamento delle SSTI non complicate. Per le ferite da morso di animale, la somministrazione di antibiotici per via orale o parenterale dipende dalla profondità e dalla gravità della ferita e dal tempo trascorso dalla morsicatura. Il CHMP concorda sul fatto che l'amoxicillina/acido clavulanico è ampiamente usata come principale terapia per il trattamento delle ferite da morso di animale e ha quindi adottato la seguente formulazione: "*Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale e gravi ascessi dentali con cellulite diffusa*".

Infezioni osteoarticolari

Le infezioni ossee rappresentano un problema difficile e complesso in termini di diagnosi e terapia, in quanto molti fattori esogeni ed endogeni contribuiscono all'insorgere di questo tipo di infezioni. Il

titolare dell'AIC non ha presentato dati a sostegno di questa indicazione, ma ha proposto di riclassificarla come osteomielite, fornendo una motivazione esauriente assieme a un'analisi delle proprietà PK/PD. Sono stati presentati dati su alcune centinaia di pazienti e una sintesi dei dati clinici a sostegno del trattamento dell'osteomielite. I dati sulla sicurezza indicano che la somministrazione protratta non aumenta l'incidenza e la gravità degli effetti collaterali rispetto a cicli terapeutici più brevi. Non vi è consenso sulla durata appropriata del trattamento, in quanto altri fattori, quali l'entità dell'infezione, il tipo di patogeno, la risposta clinica e la presenza di fattori di rischio di base, rappresentano considerazioni importanti, ma gli attuali RCP indicano soltanto che i pazienti sottoposti a terapia prolungata di oltre 14 giorni devono essere tenuti sotto attento monitoraggio. Il titolare dell'AIC ha concluso che la terapia a base di Augmentin per l'osteomielite dovrebbe inizialmente essere parenterale, seguita dal passaggio alla terapia orale. Augmentin è considerato idoneo al trattamento dell'osteomielite in quanto ha proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche appropriate, è efficace contro *S. Aureus* meticillino-sensibile, patogeni Gram-negativi (isolati sensibili) e offre anche una copertura anaerobica per le infezioni polimicrobiche. Le formulazioni EV e orali facilitano il passaggio o la terapia sequenziale dal trattamento iniziale per via endovenosa al successivo trattamento orale. Il CHMP ha riconosciuto la validità degli argomenti presentati e ha deciso che Augmentin è idoneo a questa indicazione. Il CHMP ha adottato la seguente indicazione:

“Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite”.

La discussione ha esaminato anche la durata del trattamento e il CHMP ha deciso di modificare la sezione 4.2 dell'RCP. Il CHMP ha adottato la seguente formulazione:

“La durata della terapia è determinata dalla risposta del paziente. Alcune infezioni (per es. l'osteomielite) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve protrarsi oltre 14 giorni senza controllo. Vedere anche la sezione 4.4 sulla terapia prolungata”.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 2:1 (USO ORALE)

Il rapporto 2:1 è diventato un regime di dosaggio ben consolidato in molti paesi ed è oggetto di numerosi studi clinici, molti dei quali condotti da gruppi di ricerca indipendenti e singoli individui. Le informazioni provengono in larga misura dalla vasta letteratura pubblicata e comprendono dati comparati con altri agenti antibatterici in una serie di infezioni per le quali Augmentin è indicato. Il titolare dell'AIC ha fornito una revisione delle indicazioni attualmente autorizzate e ne ha discusso ciascun gruppo facendo riferimento a sviluppi clinici, studi e linee guida. Le principali indicazioni discusse per Augmentin con proporzione 2:1 comprendono le infezioni delle vie urogenitali, delle vie respiratorie e della pelle e dei tessuti molli. Il titolare dell'AIC ha anche esaminato le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del rapporto 2:1, affermando che il tempo durante il quale l'antibiotico permane sopra la concentrazione minima inibente ($T > MIC$) determina l'efficacia degli antibatterici beta-lattamici.

Il CHMP ha esaminato le indicazioni per il rapporto 2:1 alla luce del crescente spettro di resistenza degli agenti di malattia e del rischio di sottodosaggio nel trattamento dei batteri con valori MIC più elevati e di sviluppo della resistenza. Il modello evolutivo dei ceppi non sensibili alla penicillina e i tassi di resistenza attuali variano notevolmente in Europa e i tassi di resistenza sono inoltre mutati nel tempo. Peraltro, si dovrebbe prendere in considerazione anche il numero di ceppi intermedi sensibili alla penicillina, che creano la necessità di concentrazioni più elevate di amoxicillina. In alcuni paesi, invece, il tasso di *S. pneumoniae* penicillino-resistenti non è mutato nel tempo e la tendenza alla non sensibilità dello *S. pneumoniae* da infezioni delle vie respiratorie acquisite in comunità e da batteriemie non ha mostrato un aumento della non sensibilità nel tempo. Ciò lascia supporre che le minori dosi di amoxicillina usate in alcuni regimi attualmente autorizzati siano appropriate. Il titolare dell'AIC ha concluso che i dati PK/PD suffragano l'uso continuativo della formulazione 2:1 per uso orale e che essa continua a essere attiva contro numerosi patogeni.

Nel proporre una serie di indicazioni armonizzate da trattare con i rapporti 2:1 e 4:1, il titolare dell'AIC ha preso in considerazione i dati clinici, i valori $T > MIC$, le linee guida locali e nazionali e le pubblicazioni nelle riviste specializzate. I vari rapporti offrono al prescrivente una certa flessibilità nella scelta del trattamento delle infezioni, a seconda della natura dell'infezione, dei fattori pertinenti per il paziente, nonché della sensibilità locale o regionale dei probabili patogeni. Il tempo durante il quale l'antibiotico permane sopra la concentrazione minima inibente ($T > MIC$) è uno dei principali fattori che determinano l'efficacia degli antibatterici beta-lattamici. Ciò è stato dimostrato in studi *in-vitro*, *in-vivo* in numerosi modelli animali ed è stato confermato dai dati provenienti da studi clinici. La resistenza all'amoxicillina di *S. pneumoniae* è attualmente bassa in alcuni Stati membri, con la maggior parte delle $MIC \leq 1 \mu\text{g/mL}$. Le analisi delle proprietà PK/PD predicono che la TID della formulazione di Augmentin con proporzione 2:1 per uso orale (250/125mg) raggiungerebbe la massima eradicazione dei ceppi *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina o dell'amoxicillina/acido clavulanico di $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, mentre la TID per il rapporto 4:1 (500/125mg) sarebbe efficace contro i ceppi con MIC di $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. I PK/PD dell'amoxicillina pubblicati confermano quindi l'efficacia contro molti patogeni delle formulazioni di Augmentin per uso orale con TID 250/125mg (2:1) e TID 500/125mg (4:1).

Inoltre, è necessaria soltanto una concentrazione molto bassa di acido clavulanico (0,12mg/l) per ripristinare la sensibilità di questi isolati all'amoxicillina. La dose unitaria di acido clavulanico (125mg) nelle formulazioni 2:1 e 4:1 è identica a quella delle altre formulazioni di Augmentin per uso orale, in quanto è sufficiente per inibire le beta-lattamasi bersaglio. Di conseguenza, la dose giornaliera di acido clavulanico dipende dalla frequenza della somministrazione, non dalla formulazione. Il titolare dell'AIC ha concluso che tutti i dati scientifici, i dati clinici, i valori $T > MIC$, le linee guida e le pubblicazioni disponibili dimostrano che Augmentin con proporzione 2:1 e 4:1 è efficace per un'ampia serie di indicazioni e fornisce la copertura clinica appropriata contro i principali patogeni presenti in queste infezioni. La disponibilità del rapporto 2:1 continua a offrire ai medici un valido antibiotico ad ampio spettro, indicato per il trattamento di varie infezioni batteriche negli adulti e in pediatria, in particolare nelle zone con bassi livelli di resistenza nelle quali gli organismi bersaglio rimangono sensibili a questo rapporto. Analogamente il rapporto 4:1 è un regime ben consolidato, che offre una valida alternativa per il trattamento di infezioni da lievi a moderate e anche di infezioni più gravi, nelle zone in cui la resistenza dei batteri non rappresenta un problema significativo.

Il CHMP ha ritenuto che, a causa degli effetti avversi noti dell'acido clavulanico e del profilo PK/PD di questo inibitore delle beta-lattamasi, non si debba superare la dose di 125 mg tre volte al giorno. La dose massima giornaliera di amoxicillina con rapporto 2:1 è quindi 750 mg. Secondo i dati, questa dose giornaliera è adatta soltanto per i patogeni con una MIC_{90} di $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, cioè i patogeni nei quali il tempo sopra la MIC è $\geq 40\%$. Di conseguenza, il rapporto 2:1 è appropriato per le zone che attualmente non presentano gravi problemi di pneumococchi non sensibili alla penicillina. Il CHMP ha espresso preoccupazione riguardo alla possibilità di future procedure DCP/MRP nelle quali agli Stati membri che non dispongono del rapporto 2:1 e hanno problemi con pneumococchi non sensibili alla penicillina potrebbe esserne richiesta l'approvazione. Al fine di prevenire questa situazione, il CHMP ha dichiarato che:

“Non tutte le possibili presentazioni di Augmentin sono idonee all'uso in tutti i paesi dell'UE. La scelta delle presentazioni usate in ogni Stato membro dell'UE deve essere effettuata tenendo conto della prevalenza di determinati tipi di resistenza batterica, la quale varia notevolmente tra i paesi dell'UE ed è destinata a mutare nel tempo. Ogni futura domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di presentazioni di Augmentin dovrà pertanto fondarsi su una discussione dell'adeguatezza di tali presentazioni specifiche negli Stati membri interessati. In particolare, si dovrà esaminare la prevalenza di pneumococchi non sensibili alla penicillina in tutti gli Stati membri interessati e l'adeguatezza della dose di amoxicillina contenuta nelle presentazioni candidate per trattare tali organismi. Per esempio, le compresse da 250/125 mg non sono indicate per l'impiego negli Stati membri dell'UE nei quali sono comunemente presenti ceppi di Streptococcus pneumoniae non sensibili o resistenti alla penicillina. Ciò è dovuto al fatto che la dose giornaliera di amoxicillina contenuta in questa presentazione (750 mg) non è sufficiente per trattare tali batteri. Si sconsiglia

inoltre di raddoppiare il numero di compresse da 250/125 mg assunte giornalmente per ottenere una dose giornaliera più elevata di amoxicillina, perché in tal modo si somministrerebbero dosi inutilmente elevate di acido clavulanico. Si deve quindi scegliere una presentazione alternativa di Augmentin.”

Il CHMP ha anche esaminato la discussione sulle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- *Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Cellulite*
- *Ferite da morso di animale*
- *Ascessi dentali gravi con cellulite diffusa.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 4:1 (USO ORALE)

A tutt'oggi il rapporto 4:1 è ampiamente approvato in Europa e l'approvazione nel 1984 del dosaggio TID era suffragata da studi clinici in pazienti pediatrici e adulti. Il titolare dell'AIC ha fornito le indicazioni attualmente approvate e ha esaminato in particolare quelle relative alle infezioni delle vie urogenitali, addominali, delle vie respiratorie e della pelle e dei tessuti molli, citando numerosi studi clinici e linee guida che raccomandano l'uso del rapporto 4:1. Il titolare dell'AIC ha concluso che il trattamento con Augmentin 4:1 è giustificato per le indicazioni richieste e fornisce ai pazienti e ai prescriventi una valida alternativa per il trattamento di infezioni da lievi a moderate e anche di infezioni più gravi nelle zone in cui la resistenza dei batteri non è considerata un problema significativo. Il titolare dell'AIC ha discusso gli argomenti presentati per il rapporto 2:1, ritenendo che le formulazioni per uso orale con rapporto 4:1 siano attive contro molti patogeni e che il loro impiego sia giustificato.

Il CHMP concorda con la principale conclusione del titolare dell'AIC, sebbene nuovi studi che confrontano l'efficacia dei rapporti 4:1 e 8:1 abbiano dimostrato una chiara inferiorità del rapporto 4:1 nei casi in cui gli agenti di malattia siano batteri con valori MIC più elevati. Per le indicazioni già esaminate in relazione con il rapporto 2:1, l'unica differenza è una dose maggiore di amoxicillina di 0,5 g TID (adulti). Grazie alla dose maggiore di amoxicillina, questa proporzione risulta chiaramente più idonea del rapporto 2:1 e potrebbe essere appropriata per talune indicazioni, almeno in alcune zone. Il maggior problema è rappresentato dalle enormi differenze presenti a livello regionale e persino locale in Europa e all'interno dei singoli paesi. Il titolare dell'AIC ha presentato un'analisi comune della motivazione per l'uso di Augmentin 2:1 e 4:1. Il CHMP ha approfondito l'esame del rapporto 4:1 e ha rilevato che la dose massima giornaliera di amoxicillina somministrata è 1500 mg. Secondo i dati presentati dal titolare dell'AIC, tale dose giornaliera è adatta soltanto per patogeni con MIC₉₀ di ≤ 2 µg/mL, cioè soltanto in questi patogeni il tempo sopra la MIC richiesto è $\geq 40\%$. Il rapporto 4:1 è quindi considerato inefficace contro *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

Il CHMP ha anche esaminato la discussione sulle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- *Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)*
- *Otite media acuta*
- *Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, gravi ascessi dentali con cellulite diffusa.*
- *Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 7:1 (USO ORALE)

Il rapporto 7:1 è stato sviluppato per il dosaggio BID per migliorarne la comodità e quindi la conformità ai regimi TID originari con rapporto più basso, a causa degli inconvenienti associati alla dose a metà giornata e anche perché il BID era diventato un regime più comune rispetto al TID. Il rapporto è stato approvato negli anni Novanta. La sospensione, sia per gli adulti sia per i bambini, contiene la stessa dose unitaria di acido clavulanico, ma viene ora somministrata BID anziché TID; tale dose rimane sufficiente a proteggere l'amoxicillina dall'azione delle beta-lattamasi. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate, esaminando in particolare l'impiego nelle SSTI e nella tonsillite ricorrente, nell'otite media, nella sinusite, nelle LRTI e nelle infezioni delle vie urinarie (urinary tract infections, UTI), nonché nelle URTI e nelle infezioni delle vie urogenitali, e ha discusso le proprietà PK/PD, dimostrando l'equivalenza batteriologica delle formulazioni BID e TID. Il titolare dell'AIC ha considerato il rapporto 7:1 ben consolidato nella prassi clinica e ha elencato le linee guida che raccomandano Augmentin, concludendo che la disponibilità del rapporto 7:1 offre ai medici un valido antibiotico ad ampio spettro, adatto per il trattamento di varie infezioni batteriche negli adulti e in pediatria. Le indicazioni sono suffragate da dati clinici, valori T>MIC e pubblicazioni nelle riviste specializzate.

Il CHMP ha anche esaminato la discussione sulle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Otite media acuta
- Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, gravi accessi dentali con cellulite diffusa.
- Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 8:1 (USO ORALE)

Augmentin con proporzione 8:1, la cui autorizzazione è stata rilasciata nel 1990, è stato sviluppato in risposta alle preoccupazioni riguardanti la crescente prevalenza di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti in Francia, in particolare tra i bambini piccoli affetti da otite media acuta. All'epoca, Augmentin con rapporto 4:1 era ampiamente utilizzato per il trattamento delle infezioni nei bambini. La dose minore di amoxicillina contenuta nel rapporto 4:1 è stata considerata insufficiente per ottenere i livelli MIC di amoxicillina necessari per eradicare i ceppi di *S. pneumoniae* con ridotta sensibilità alla penicillina. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate e ha esaminato i dati provenienti da studi clinici su pazienti pediatrici e adulti nel trattamento dell'otite media e delle UTI, dimostrando la bioequivalenza del regime 8:1 per adulti e del regime 8:1 per la pediatria, nonché l'efficacia del rapporto 8:1 BID negli adulti; di conseguenza, questo regime è ora di impiego ben consolidato in Francia per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie negli adulti, tra cui CAP, esacerbazione acuta della bronchite cronica (acute exacerbations of chronic bronchitis, AECB), bronchite acuta, AOM e sinusite. Il titolare dell'AIC ha anche elencato alcuni studi pubblicati e ha esaminato altre indicazioni, quali le infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI), le infezioni osteoarticolari, le infezioni addominali, la malattia infiammatoria della pelvi, le UTI e le infezioni dentali. Infine, il titolare dell'AIC ha discusso le proprietà PK/PD del rapporto 8:1, dichiarando che i valori medi T>MIC in stato di equilibrio predicono che questa formulazione somministrata TID raggiunge la massima eradicazione dei ceppi di *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina o dell'amoxicillina/acido clavulanico di $\leq 2\mu\text{g/mL}$ e presenta una certa efficacia contro i ceppi con MIC di $4\mu\text{g/mL}$. Per le infezioni gravi, e per patogeni con MIC più elevate, il rapporto 8:1 è attivo contro molti patogeni cui è destinato. Il titolare dell'AIC ha concluso che il rapporto 8:1 sarebbe più appropriato del rapporto 4:1

per il trattamento di alcune infezioni e i risultati in vivo confermano la previsione delle proprietà PK/PD che Augmentin 8:1 sia efficace contro le infezioni causate da *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina elevate (2-4µg/mL).

Il CHMP ha concluso che il rapporto 8:1 è paragonabile al rapporto 7:1 in termini di dati sull'efficacia e sulla sicurezza. Il CHMP ha anche esaminato la discussione delle indicazioni comuni per i rapporti 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata per gli RCP armonizzati:

- *Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)*
- *Otite media acuta*
- *Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, gravi ascessi dentali con cellulite diffusa.*
- *Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 14:1 (USO ORALE - ES)

Augmentin ES (extra forte), sospensione per uso pediatrico, è stato sviluppato utilizzando studi clinici sull'otite media acuta e dati PK/PD tratti da modelli animali per fornire una migliore eradicazione di *S. pneumoniae* penicillino-resistente (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, PRSP), con MIC della penicillina pari o superiori a 4µg/mL. Questo rapporto ha risposto a un'esigenza medica individuata nelle linee guida relative al trattamento, che raccomandano maggiori dosaggi di amoxicillina per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie (respiratory tract infections, RTI), in particolare nelle zone con un'elevata prevalenza di *S. pneumoniae* resistenti, soprattutto PRSP. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate e ha esaminato RTI, AOM, polmonite acquisita in comunità (community-acquired pneumonia, CAP), tonsillofaringite e sinusite, infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI) e infezioni delle vie urinarie (UTI). Il titolare dell'AIC ha accettato di ritirare le indicazioni di SSTI e tonsillofaringite, nonché l'indicazione inizialmente proposta di UTI.

Augmentin ES (14:1) è stato sviluppato sulla base dei dati PK/PD, dell'efficacia clinica e degli studi sulla sicurezza, in modo da fornire una dose maggiore di amoxicillina due volte al giorno pur mantenendo la stessa dose di acido clavulanico contenuta nella formulazione esistente di Augmentin con proporzione 7:1. Il titolare dell'AIC ha ritenuto che le indicazioni siano fondate su dati clinici, PK/PD e pubblicazioni e siano quindi adeguate per questo rapporto. Il CHMP ha rilevato che Augmentin ES era stato studiato per l'uso in pediatria nell'otite media acuta persistente o ricorrente, in presenza di fattori di rischio di coinvolgimento di ceppi produttori di beta-lattamasi o di *S. pneumoniae* con sensibilità ridotta alla penicillina. A causa di tali patogeni resistenti ai medicinali, questa formulazione ad alto dosaggio potrebbe essere accettabile per il trattamento della CAP. Tuttavia, poiché non è stata fornita documentazione giustificativa a sostegno di indicazioni diverse da AOM e CAP, le altre indicazioni devono essere eliminate. Il titolare dell'AIC ha riconosciuto che nel programma di fase III è stata studiata soltanto l'otite media acuta e che le altre indicazioni, comprese CAP, ABS e SSTI, sono state estrapolate sulla base dei principi farmacodinamici/farmacocinetici, in quanto studi sull'AOM hanno dimostrato che il concetto farmacodinamico/farmacocinetico è predittivo dell'esito clinico. Il titolare dell'AIC ha fornito esaurienti motivazioni per mantenere l'indicazione di sinusite batterica acuta (acute bacterial sinusitis, ABS).

Il CHMP ha concluso che, considerata la mancanza di dati sull'efficacia, non è fondato derivare l'efficacia per l'ABS dagli studi sull'otite media acuta. Per quanto riguarda la CAP, si ritiene che il rapporto 14:1 copra adeguatamente i ceppi di PRSP. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia nella CAP nei bambini, ma si considera possibile l'estrapolazione dall'esperienza negli adulti. Si è inoltre ritenuto che l'uso di Augmentin debba essere limitato alle indicazioni per le quali sono

necessari entrambi i componenti. Poiché Augmentin ES è stato studiato nel trattamento di *S. pneumoniae* resistente alla penicillina, è stata mantenuta un'avvertenza per segnalare ai prescrittori che questo rapporto è appropriato per l'impiego nel trattamento di infezioni causate, o che si sospetta siano causate, da *S. pneumoniae* resistente alla penicillina. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati:

“Augmentin è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni nei bambini di almeno tre mesi di età e di peso inferiore a 40 kg, causate o ritenute verosimilmente causate da Streptococcus pneumoniae penicillino-resistente (vedere sezioni 4.2, 4.4 e 5.1):

- *Otite media acuta*
- *Polmonite acquisita in comunità.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 16:1 (USO ORALE - SR)

In seguito al lancio dei regimi di Augmentin TID e BID, la resistenza alle penicilline nei patogeni delle vie respiratorie in generale è aumentata in modo significativo. Molte linee guida per indicazioni quali CAP e rinosinusite batterica acuta raccomandano quindi dosaggi più elevati di amoxicillina per assicurare che l'eradicazione delle infezioni causate da patogeni resistenti continui e si riducano le potenzialità di diffusione. Augmentin SR (a rilascio controllato) è stato quindi sviluppato in risposta a questa nuova esigenza medica. Augmentin SR è una formulazione potenziata sotto il profilo farmacocinetico, messa a punto per aumentare al massimo le proprietà PK/PD e offrire una terapia più efficace contro patogeni con sensibilità ridotta all'amoxicillina e alla penicillina, in particolare *S. pneumoniae*. La compressa ha uno strato di amoxicillina triidrata (562,5mg) e di acido clavulanico (62,5mg) a rilascio immediato e uno strato di amoxicillina sodica a rilascio controllato (437,5mg). Le proprietà farmacocinetiche dei componenti dell'acido clavulanico sono identiche a quelle delle formulazioni convenzionali di Augmentin. Il titolare dell'AIC ha elencato le indicazioni attualmente approvate per Augmentin SR e ne ha discusso alcune in modo approfondito, oltre alle proprietà PK/PD, indicando che i dati *in vivo* confermano l'efficacia di Augmentin SR contro le infezioni causate da *S. pneumoniae* con MIC dell'amoxicillina elevate (4-8µg/mL). Il titolare dell'AIC ha ritenuto che i risultati degli studi di fase III confermino la prevista efficacia di Augmentin SR in ambiente clinico e ha citato alcune linee guida che consolidano l'impiego di Augmentin SR nella prassi clinica.

Il CHMP ha rilevato che questo rapporto è stato sviluppato sulla base dei principi PK/PD, ma non è stata effettuata una vera e propria analisi delle proprietà PK/PD nelle banche dati cliniche. Il titolare dell'AIC ha risposto che Augmentin SR è stato messo a punto in risposta a un'esigenza clinica insoddisfatta (eradicazione di *S. pneumoniae* penicillino-resistente con MIC della penicillina ≥ 2 µg/ml nelle RTI) e che il programma di sviluppo clinico ha compreso studi sulle proprietà farmacocinetiche per valutare le proprietà farmacodinamiche potenziate. I dati esaminati dimostrano i benefici clinici della formulazione SR e costituiscono la base scientifica per l'autorizzazione delle attuali licenze nazionali per Augmentin SR. Il titolare dell'AIC ha fornito una sintesi esauriente dei principali studi valutati e ulteriori giustificazioni e dati a sostegno dell'indicazione di CAP, ABS ed esacerbazione acuta della bronchite cronica (AECB). Il titolare dell'AIC ha concluso che Augmentin SR, usato empiricamente, dimostra efficacia batteriologica e clinica contro i principali patogeni delle vie respiratorie sensibili e resistenti. Il medicinale si è rivelato estremamente utile nelle zone con un'incidenza elevata di *S. pneumoniae* resistente all'amoxicillina o con resistenza multipla e in pazienti selezionati (per es. con isolati di *S. pneumoniae* aventi MIC dell'amoxicillina+/-acido clavulanico pari o superiori a 4µg/mL).

Il CHMP ha riconosciuto la motivazione scientifica e le considerazioni teoriche sulle proprietà PK/PD alla base dello sviluppo di questa formulazione, destinata esclusivamente al trattamento di infezioni causate da PRSP. L'indicazione di polmonite acquisita in comunità (CAP) è fondata, ma le indicazioni di ABS e AECB hanno richiesto un'ulteriore discussione. Si è osservato che la posologia raccomandata per il rapporto 16:1 è una dose giornaliera di 4 g di amoxicillina e 250 mg di acido

clavulanico, che determina concentrazioni sieriche efficaci anche contro i ceppi PRSP. Il rapporto 16:1 dovrebbe quindi essere efficace in tutte le indicazioni per le quali è stata dimostrata l'efficacia delle altre formulazioni. Tuttavia, poiché le informazioni derivanti da studi clinici si limitano sostanzialmente a dati su pazienti affetti da CAP in presenza di patologie concomitanti, il CHMP ha limitato l'indicazione alla CAP. L'uso di Augmentin dovrebbe inoltre essere limitato alle indicazioni per le quali sono necessari entrambi i componenti. Considerato che Augmentin SR è stato sviluppato, sottoposto a esami clinici e approvato per il trattamento di PRSP, è stata mantenuta un'avvertenza per segnalare ai prescrittori che l'impiego di queste formulazioni è appropriato nel trattamento di infezioni causate, o che si sospetta siano causate, da *S. pneumoniae* penicillino-resistente. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati:

“Augmentin è indicato per il trattamento della polmonite acquisita in comunità negli adulti e negli adolescenti di età non inferiore a 16 anni, causata o ritenuta verosimilmente causata da Streptococcus pneumoniae penicillino-resistente (vedere sezione 5.1).

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici.”

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER AUGMENTIN PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA CON PROPORZIONE 5:1 E 10:1

Augmentin per somministrazione endovenosa è indicato per il trattamento di infezioni per le quali si considera necessaria la terapia parenterale a causa della loro gravità, o nei casi in cui il paziente non sia in grado di tollerare la terapia orale. Sono stati messi a punto due rapporti per somministrazione endovenosa: 5:1 e 10:1. Questi due rapporti offrono flessibilità nel dosaggio dell'amoxicillina e al tempo stesso apportano una dose unitaria appropriata di acido clavulanico. Il titolare dell'AIC ha presentato studi clinici comparativi e non comparativi a conferma della sicurezza e dell'efficacia e ha elencato le indicazioni studiate. Secondo gli studi, una dose di 1,2 g (1000/200 mg; rapporto 5:1) TID in genere è adeguata per il trattamento e in molti casi il trattamento EV è seguito dalla terapia orale. Il titolare dell'AIC ha presentato un vasto insieme di dati a sostegno dell'uso di Augmentin EV, tra cui studi e articoli critici che confermano l'efficacia sia della terapia EV sia della terapia sequenziale EV/orale con Augmentin nel trattamento delle LRTI.

Il CHMP concorda in generale con le conclusioni del titolare dell'AIC, ma ha approfondito l'esame delle indicazioni di LRTI, URTI, UTI, infezioni ginecologiche, SSTI, infezioni osteoarticolari e profilassi delle infezioni chirurgiche, e ha approvato e adottato la seguente formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati:

- *Infezioni gravi dell'orecchio, del naso e della gola (per es. mastoidite, infezioni peritonsillari, epiglottite e sinusite, se accompagnate da segni e sintomi sistemici gravi)*
- *Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, ferite da morso di animale, ascessi dentali gravi con cellulite diffusa*
- *Infezioni osteoarticolari, in particolare osteomielite*
- *Infezioni intra-addominali*
- *Infezioni degli organi genitali femminili.*

Profilassi contro le infezioni associate a importanti interventi chirurgici negli adulti, per esempio quelli riguardanti:

- *il tratto gastrointestinale*
- *la cavità pelvica*

- *la testa e il collo*
- *le vie biliari.*

Sezione 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Le varie formulazioni di Augmentin, che si differenziano in termini di proporzioni tra amoxicillina e acido clavulanico, permettono al prescrivente di variare il dosaggio di ciascun componente in modo indipendente e offrono la comodità di una compressa o un'iniezione che associa i due componenti. Il motivo è dovuto alla necessità di mantenere una dose fissa di acido clavulanico per ogni dose di Augmentin, pur variando la quantità di amoxicillina in funzione della gravità dell'infezione, del sito dell'infezione (e quindi della possibile gamma di patogeni) e del modello locale di sensibilità all'amoxicillina/acido clavulanico dei possibili patogeni. Al fine di fornire raccomandazioni posologiche armonizzate per tutti i paesi, per ogni formulazione vengono proposti un dosaggio standard e un dosaggio maggiore, sia per gli adulti sia per i bambini. Un regime maggiore può essere appropriato in alcune indicazioni e nelle regioni con una prevalenza più elevata di organismi resistenti, anche se l'infezione non è classificata come "grave". Di conseguenza, quando si valuta la dose giornaliera totale appropriata di amoxicillina per i diversi livelli di gravità dell'infezione, vi è una certa sovrapposizione nelle raccomandazioni che permette al prescrivente di scegliere il regime di dosaggio più adatto alle esigenze del singolo paziente (tra cui età, peso e funzionalità renale). Le raccomandazioni pediatriche sono state armonizzate in funzione delle fasce di peso anziché dell'età, con la sola eccezione di un limite minimo di età per i pazienti molto piccoli. Sono state semplificate e armonizzate anche le raccomandazioni posologiche per i pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica.

Sono inoltre state aggiunte segnalazioni per le formulazioni contenenti 125 mg di acido clavulanico per dose, indicando che, qualora sia necessaria una dose giornaliera maggiore di amoxicillina, si consiglia l'impiego di Augmentin con un altro rapporto onde evitare la somministrazione di dosi giornaliere inutilmente elevate di acido clavulanico. Nelle sezioni successive si è tenuto conto di tutte le discussioni specifiche per i vari rapporti di Augmentin.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 2:1 (USO ORALE)

L'impiego di questo rapporto è sconsigliato nei bambini di età inferiore a sei anni. Negli adulti è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni gravi, tra cui UTI croniche e ricorrenti e LRTI. Nei bambini è consigliato il dosaggio maggiore per infezioni quali otite media, sinusite, LRTI e UTI. Il CHMP ha approvato le raccomandazioni posologiche in funzione delle fasce di peso nella popolazione pediatrica e la proposta di regimi di dosaggio diversi, tenendo conto dell'argomento secondo cui "la scelta del regime di dosaggio è determinata dal livello di resistenza di base prevalente e anche da fattori quali la gravità dell'infezione". Tuttavia, alla luce dei risultati degli studi più recenti, il CHMP ha inserito una dichiarazione per segnalare che l'impiego dei regimi di dosaggio inferiori (2:1 e 4:1) non è indicato nei casi in cui sussiste un rischio elevato che i presunti patogeni presentino una sensibilità ridotta o una resistenza agli agenti beta-lattamici non mediata da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. La sezione relativa alla dose giornaliera è stata rivista e ne è stata migliorata la leggibilità. Il testo sulla posologia è stato rivisto, fornendo orientamenti sul dosaggio per l'impiego di Augmentin in sospensione nei bambini di età superiore a sei anni e di peso inferiore a 40 kg. Il CHMP ha anche operato una distinzione tra le compresse 2:1 (e le compresse dispersibili) e la polvere per la sospensione orale. Il limite inferiore per le compresse è 40 kg di peso corporeo sulla dose minima (250/125 mg TID), mentre il limite inferiore per l'età è 6 anni, sulla base delle formulazioni 2:1 attualmente approvate.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 4:1 (USO ORALE)

Non sono disponibili dati clinici sulle dosi superiori a 40/10 mg/kg/giorno nei bambini di età inferiore a due anni. Negli adulti è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni gravi, tra cui le infezioni croniche e ricorrenti delle vie urinarie e le infezioni delle vie respiratorie inferiori. Nei bambini è consigliato il dosaggio maggiore per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni delle vie respiratorie inferiori e delle vie urinarie. Nel complesso il CHMP ha approvato le raccomandazioni posologiche in funzione delle fasce di peso nella popolazione pediatrica e la proposta di regimi di dosaggio diversi, tenendo conto dell'argomento secondo cui "la scelta del regime di dosaggio è determinata dal livello di resistenza di base prevalente, e anche (in alcuni Stati membri) da fattori quali la gravità dell'infezione". Tuttavia, alla luce dei risultati degli studi più recenti, il CHMP ha inserito una dichiarazione per segnalare che l'impiego dei regimi di dosaggio inferiori (2:1 e 4:1) non è indicato nei casi in cui sussiste un rischio elevato che i presunti patogeni presentino una sensibilità ridotta o una resistenza agli agenti beta-lattamici non mediata da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. La sezione relativa alla dose giornaliera è stata rivista e ne è stata migliorata la leggibilità.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 7:1 (USO ORALE)

Non sono disponibili dati clinici sulle dosi superiori a 45/6,4 mg/kg/giorno nei bambini di età inferiore a due anni e non si possono quindi formulare raccomandazioni posologiche per questa popolazione. Negli adulti è consigliata la dose maggiore per le infezioni gravi, tra cui infezioni croniche e ricorrenti delle vie urinarie e infezioni delle vie respiratorie inferiori. Nei bambini è consigliato il dosaggio maggiore per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni delle vie respiratorie inferiori e infezioni delle vie urinarie. Nel complesso il CHMP ha approvato e aggiunto una dichiarazione che rispecchia il regime proposto in termini di argomentazione farmacocinetica e farmacodinamica e di prevalenza della resistenza in Europa.

Il testo sulla dose giornaliera è stato rivisto e ne è stata migliorata la leggibilità. Si è tenuto conto dei dati disponibili a sostegno dei regimi BID e TID e il regime BID è stato indicato come dose standard mentre il regime TID è indicato come dose maggiore, *in particolare per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni delle vie respiratorie inferiori e delle vie urinarie*, offrendo così al prescrivente la possibilità di scegliere il regime di dosaggio più appropriato sulla base dei fattori clinici e locali/regionali.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 8:1 (USO ORALE)

Non sono disponibili dati clinici per i bambini di età inferiore a un mese. Non si possono quindi formulare raccomandazioni posologiche per questa popolazione. Negli adulti è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni gravi, tra cui infezioni croniche e ricorrenti delle vie urinarie e infezioni delle vie respiratorie inferiori. Nei bambini di almeno un mese di età è consigliato il dosaggio maggiore per le infezioni più gravi. Il CHMP ha raccomandato il ritiro della raccomandazione di raddoppiare i regimi con rapporto 2:1 e 4:1 a favore dell'impiego di formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico con rapporti superiori, per esempio 7:1 e 8:1.

Non sono disponibili dati a sostegno dell'indicazione specifica di una dose giornaliera massima accettabile di acido clavulanico. Poiché una dose giornaliera di 375 mg è considerata sufficiente per inibire le beta-lattamasi sensibili, si è ritenuto che la formulazione proposta rispecchiasse meglio la situazione rispetto all'indicazione di una dose massima giornaliera. Il CHMP ha dato la sua approvazione, in quanto dovrebbe determinare una dose giornaliera standard di acido clavulanico per tutte le formulazioni con 125 mg di acido clavulanico per dose. Questa dose giornaliera standard non deve essere superata, e di fatto rappresenta la dose massima giornaliera e contribuisce all'uso sicuro di Augmentin. La dose standard è TID e il CHMP ha limitato la dose inferiore alle SSTI e alla sinusite non grave.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 14:1 (USO ORALE - ES)

Augmentin con proporzione 14:1 è stato sviluppato specificamente per l'impiego nei bambini (di peso inferiore a 40 kg) nei casi in cui siano necessarie concentrazioni di amoxicillina più elevate, ma con la stessa dose unitaria di acido clavulanico. Le raccomandazioni posologiche per Augmentin ES sono sostenute da dati clinici sulla sicurezza e sull'efficacia nell'AOM. Augmentin ES sospensione è raccomandato per il dosaggio di 90/6,4 mg/kg/giorno da suddividersi in due somministrazioni a distanza di 12 ore per 10 giorni. Non sono disponibili dati clinici sull'amoxicillina/acido clavulanico nei bambini di età inferiore a 3 mesi.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 16:1 (USO ORALE - SR)

Augmentin con proporzione 16:1 è stato sviluppato e studiato per indicazioni specifiche negli adulti e negli adolescenti di almeno 16 anni di età, nei casi in cui siano necessarie concentrazioni più elevate di amoxicillina rispetto all'acido clavulanico. Le raccomandazioni posologiche per Augmentin SR si fondano su dati clinici esaurienti sulla sicurezza e sull'efficacia. Augmentin SR svolge un ruolo importante nella gestione delle infezioni, soprattutto nei paesi e nelle aree locali in cui *S. pneumoniae* presenta livelli elevati di resistenza. Il titolare dell'AIC ha esaminato i regimi di dosaggio e ha dichiarato che il meccanismo di inibizione delle beta-lattamasi batteriche da parte dell'acido clavulanico è diverso da quello dell'amoxicillina: l'amoxicillina è un agente altamente battericida che agisce legandosi a una o più proteine leganti la penicillina (penicillin-binding proteins, PBP) coinvolte nella sintesi della parete cellulare, mentre l'acido clavulanico è un inibitore competitivo irreversibile di talune beta-lattamasi batteriche intracellulari e impedisce a questi enzimi di inattivare l'amoxicillina. Pertanto l'eradicazione efficace degli organismi che producono beta-lattamasi da parte dell'amoxicillina/acido clavulanico dipende dall'inibizione iniziale efficace delle beta-lattamasi da parte dell'acido clavulanico. Inoltre, un effetto post-inibente delle beta-lattamasi (post-β-lactamase inhibitor effect, PLIE) fornisce ulteriore sostegno alla conclusione che gli effetti inibenti dell'acido clavulanico sulle beta-lattamasi persistono per un periodo significativo anche dopo l'effettiva scomparsa dell'acido clavulanico stesso nel siero. Gli studi clinici nella CAP e nell'AECB confermano l'efficacia di Augmentin SR nel trattamento di infezioni dovute a *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produttori di beta-lattamasi. Secondo il titolare dell'AIC, i dati disponibili confermano che il regime di Augmentin SR contiene sufficiente acido clavulanico per garantire la piena protezione contro *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produttori di beta-lattamasi. Il CHMP ha approvato che la dose di 125 mg di acido clavulanico due volte al giorno sia considerata appropriata per inibire le beta-lattamasi di *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 5:1 (VIA ENDOVENOSA)

La profilassi chirurgica con Augmentin EV dovrebbe mirare a proteggere il paziente per il periodo durante il quale è esposto al rischio di infezione. Chiari segni clinici di infezione in atto richiederanno un normale ciclo di terapia postoperatoria per via endovenosa od orale. Il CHMP ha deciso di eliminare l'indicazione di aggiunta della sola amoxicillina per il rapporto 5:1, in quanto le presentazioni 10:1 sono un'alternativa idonea. Il titolare dell'AIC ha proposto di considerare appropriata una frequenza di somministrazione superiore a tre volte al giorno (ogni 8 ore) in alcuni Stati membri, a seconda del tipo di infezione o della procedura chirurgica. Il CHMP non ha approvato la proposta, in quanto la limitazione a tre volte al giorno si basa sulla dose massima di acido clavulanico che non deve essere superata in assenza di chiare evidenze scientifiche.

È stato rivisto il dosaggio a intervalli di 12 ore per il rapporto 5:1 nel trattamento delle infezioni, in quanto la maggior parte degli studi clinici ha valutato un regime TID. Inoltre, un regime BID per il rapporto 5:1 negli adulti (≥40kg) non offrirebbe le proprietà PK/PD appropriate e i parametri farmacocinetici per una dose di 1,2 g somministrata per via endovenosa non sono stati determinati. Tuttavia, per 1,1 g di amoxicillina/acido clavulanico somministrati per via endovenosa tre volte al

giorno un $T > MIC$ era presente nel 40% dell'intervallo di dosaggio per i patogeni con una MIC fino a 4 $\mu\text{g/mL}$. Pertanto, un regime BID probabilmente non raggiungerebbe le proprietà PK/PD richieste per eradicare i patogeni con MIC più elevate. Questi ultimi tendono a essere più prevalenti nei pazienti affetti da infezioni più gravi, e un regime BID EV potrebbe determinare risultati inadeguati. È stata infine rivista la posologia pediatrica per il rapporto 5:1, in quanto sono sconsigliate dosi EV di acido clavulanico superiori a 5 mg/kg e la sezione 4.2 contiene già testi che raccomandano l'impiego di dosaggi diversi qualora siano necessarie dosi maggiori di amoxicillina.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE PER AUGMENTIN CON PROPORZIONE 10:1 (VIA ENDOVENOSA)

La profilassi chirurgica con Augmentin EV dovrebbe mirare a proteggere il paziente per il periodo durante il quale è esposto al rischio di infezione. Chiari segni clinici di infezione in atto richiederebbero un normale ciclo di terapia postoperatoria per via endovenosa od orale. Sulla base degli argomenti a favore dell'eliminazione dell'aggiunta della sola amoxicillina per il rapporto 5:1, sono state inserite informazioni sull'aumento del dosaggio di acido clavulanico. È stata rivista la frequenza di somministrazione, in quanto non dovrebbe essere superiore a tre volte al giorno (ogni 8 ore), sulla base della dose massima di acido clavulanico che non deve essere superata in assenza di chiare evidenze scientifiche. Il CHMP ha modificato la posologia per il rapporto 10:1 EV, in linea con la precedente discussione riguardante il dosaggio a intervalli di 12 ore.

PASSAGGIO ALLA TERAPIA ORALE

Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'AIC di inserire un testo nell'RCP di diverse formulazioni di Augmentin riguardante la possibilità di passare dalla terapia endovenosa alla terapia orale in alcune indicazioni, ma ha ritenuto che tale possibilità non si limiti a particolari indicazioni e debba essere estesa a tutte. Il passaggio dalla terapia EV a quella orale per Augmentin 14:1 (ES) e 16:1 (SR) è stato inoltre considerato una valida alternativa per il passaggio dalla terapia EV nelle infezioni causate o ritenute causate da PRSP e nei casi in cui sia necessario proseguire il trattamento con Augmentin per via orale. Il CHMP ha quindi adottato la seguente formulazione per tutte le formulazioni EV di Augmentin:

“Se ritenuto opportuno per il singolo paziente, è possibile iniziare la terapia con Augmentin con un preparato per via endovenosa e completarla con una formulazione orale appropriata.”

POSOLOGIA PER PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

Per l'insufficienza renale la letteratura disponibile sulle proprietà farmacocinetiche dell'amoxicillina e dell'acido clavulanico somministrati a pazienti con insufficienza renale indica una diminuzione della clearance renale di entrambi i farmaci e tale riduzione della funzionalità renale ha una maggiore influenza sulla clearance dell'amoxicillina rispetto a quella dell'acido clavulanico. Il titolare dell'AIC ritiene che per i regimi di trattamento con i rapporti 7:1 e 8:1 e i rapporti 10:1 per uso endovenoso non siano disponibili dati sufficienti su cui basare raccomandazioni posologiche per i pazienti con grave compromissione della funzionalità renale ($<30 \text{ mL/min}$). Si consiglia invece ai prescrittori di usare il rapporto 4:1, per il quale i livelli terapeutici dell'acido clavulanico in tali casi sono descritti in modo circostanziato nella letteratura. Il titolare dell'AIC ha inoltre confermato che la posologia per il rapporto 4:1 nei pazienti con insufficienza renale è ampiamente raccomandata in tutta l'UE. Per l'insufficienza epatica non sono disponibili dati sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche; si consiglia ai prescrittori di somministrare con cautela, monitorando la funzionalità epatica a intervalli regolari. Nella sezione 4.4. è stato inserito un testo per tutte le formulazioni per ribadire che Augmentin deve essere usato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica.

Sezione 4.3 – Controindicazioni

La sezione dell'RCP relativa alle controindicazioni definisce le situazioni in cui il medicinale non deve essere somministrato per motivi di sicurezza. Le controindicazioni discusse si applicano a tutti i

rapporti di Augmentin. In particolare, sono state esaminate le controindicazioni riguardanti: mononucleosi, grave compromissione della funzionalità epatica o insufficienza epatica, presenza di aspartame nella sospensione orale e ipersensibilità all'amoxicillina, all'acido clavulanico o agli eccipienti. Il CHMP ha ritenuto che adottare una controindicazione per tutti i beta-lattamici fosse inopportuno e inutilmente restrittivo, perché potrebbe escludere l'impiego di diversi beta-lattamici in pazienti ai quali potrebbero essere somministrati in condizioni di sicurezza. Per risolvere la questione, sono stati approvati i testi seguenti per l'RCP armonizzato:

“Ipersensibilità ai principi attivi, alle penicilline e agli eccipienti.

Anamnesi di reazioni gravi e immediate di ipersensibilità (per es. anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (per es. cefalosporine, carbapenemi o monobactami).

Precedenti di ittero/insufficienza epatica associati ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere sezione 4.8).”

Sezione 4.4 – Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Questa sezione contiene informazioni dettagliate sulle situazioni e su particolari categorie di pazienti nelle quali Augmentin deve essere usato con cautela. Per tutte le formulazioni di Augmentin sono valide le stesse avvertenze e precauzioni, a parte alcuni testi riguardanti formulazioni specifiche, per esempio le indicazioni specifiche sul contenuto di sodio e di potassio di Augmentin per uso EV. In particolare, sono stati esaminati i dati su insufficienza renale, cristalluria, sviluppo di infezioni fungine e pustolosi esantematosa generalizzata acuta, e sono state presentate proposte di formulazione armonizzata. Il titolare dell'AIC ha anche riesaminato le indicazioni supplementari presenti negli RCP di alcuni Stati membri. Tali indicazioni in gran parte figuravano già nel testo armonizzato proposto, oppure non erano disponibili dati giustificativi. Sono stati esaminati i testi riguardanti il trattamento dei pazienti anziani (età superiore a 60 anni), il possibile effetto dell'amoxicillina sulle analisi del glucosio, il malassorbimento di glucosio-galattosio e i falsi risultati positivi nella ricerca dell'antigene *Platelia Aspergillus* durante il trattamento. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato una formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati.

Sezione 4.5 – Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Le interazioni sono valide per tutti i rapporti di Augmentin. L'amoxicillina, come altri antibiotici beta-lattamici, è in gran parte escreta attraverso i reni e non è metabolizzata dagli enzimi CYP450; l'acido clavulanico è in parte metabolizzato dal fegato e in gran parte escreto inalterato nelle urine. Di conseguenza, le interazioni metaboliche del medicinale che influiscono in misura significativa sui livelli di ciascun componente sono verosimilmente prive di rilevanza clinica. Il CHMP ha preso atto della ricerca approfondita nella letteratura e delle analisi dei dati disponibili condotte dal titolare dell'AIC e ha approvato il testo sugli anticoagulanti orali, ma ha chiesto al titolare dell'AIC di inserire un'indicazione sull'interazione con il metotressato. Il CHMP ha approvato un testo che afferma chiaramente che la somministrazione concomitante di probenecid e Augmentin è sconsigliata. È stata valutata la base scientifica per l'inserimento di un'indicazione sull'interazione con i contraccettivi orali e non sussistono prove di interazione tra Augmentin e contraccettivi orali.

Sezione 4.6 – Gravidanza e allattamento

Le informazioni fornite in questa sezione sono valide per tutti i rapporti di Augmentin. Il CHMP ha preso atto delle analisi approfondite dei testi autorizzati e della formulazione proposta e, in sintesi, ha ritenuto che l'impiego di Augmentin debba essere evitato durante la gravidanza, fatta eccezione per i casi di effettiva necessità, e che l'associazione amoxicillina/acido clavulanico sia somministrata durante l'allattamento soltanto dopo una valutazione dei rischi/benefici da parte del medico curante. Il CHMP ha approvato una formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati.

Sezione 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Per tutti i rapporti di Augmentin, il CHMP ha ritenuto che possono verificarsi effetti indesiderati e ha incluso raccomandazioni negli RCP armonizzati.

Sezione 4.8 – Effetti indesiderati

Negli ultimi anni il titolare dell'AIC ha sviluppato un sistema proattivo per l'individuazione di segnali legati alla sicurezza, consistente nell'esame continuo di importanti casi individuali, nell'esame di dati aggregati sugli eventi avversi facendo ricorso ad analisi di disproporzionalità e nello studio della letteratura medica pubblicata. Il CHMP ha richiesto che i dati di frequenza siano utilizzati conformemente alle raccomandazioni contenute nelle linee guida sugli RCP e ha raccomandato l'inserimento di un'introduzione che descriva le frequenze. L'indicazione verbale delle frequenze deve essere conforme ai modelli QRD aggiornati e le frequenze devono essere elencate in una tabella. Il CHMP ha adottato un testo armonizzato per questa sezione.

Sezione 4.9 – Sovradosaggio

Il CHMP ha raccomandato di includere quanto segue negli RCP armonizzati:

“Sintomi e segni di sovradosaggio

È possibile l'insorgenza di sintomi gastrointestinali e di alterazioni dell'equilibrio idrico ed elettrolitico. È stata osservata cristalluria dovuta ad amoxicillina, e in alcuni casi può indurre insufficienza renale (vedere sezione 4.4).

Possono verificarsi convulsioni in caso di funzionalità renale compromessa o nei soggetti che ricevono dosi elevate.

È stato osservato che l'amoxicillina precipita nei cateteri vescicali, prevalentemente in seguito a somministrazione endovenosa di dosi elevate. È opportuno controllare regolarmente la pervietà dei cateteri (vedere sezione 4.4).

Trattamento delle intossicazioni

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati sintomaticamente, prestando attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico.

L'amoxicillina/acido clavulanico può essere rimossa dal circolo mediante emodialisi.”

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Questa sezione riveste particolare importanza per gli antibatterici. Il titolare dell'AIC ha aggiornato gli RCP di Augmentin conformemente alle linee guida del CHMP sullo sviluppo di agenti antibatterici. Sono state presentate proposte per ogni sottosezione (“Modalità di azione” e “Meccanismi di resistenza”, “Relazione PK/PD” e “Valori limite”). I valori limite stabiliti dall'EUCAST devono essere utilizzati esattamente come prescritto dall'EUCAST e gli elenchi dei patogeni per tutte le formulazioni sono stati limitati ai patogeni importanti per le indicazioni armonizzate. Il CHMP ha adottato la frase seguente per indicare che Augmentin ES (14:1) e SR (16:1) può essere usato per trattare *S. pneumoniae* con sensibilità ridotta alla penicillina nelle indicazioni approvate:

“Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico è idonea al trattamento di Streptococcus pneumoniae penicillino-resistenti soltanto nelle indicazioni approvate (vedere sezione 4.1).”

Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

Il titolare dell’AIC ha esaminato i dati farmacocinetici per tutte le formulazioni esistenti di Augmentin, raggruppate in funzione dei rispettivi rapporti. I dati costituiscono la base delle sezioni corrispondenti negli RCP armonizzati proposti. Sono state riassunte anche le proprietà ADME dell’amoxicillina e dell’acido clavulanico, da soli e in associazione. Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell’AIC. In sintesi, il CHMP ha approvato e adottato una formulazione armonizzata da inserire negli RCP armonizzati.

Sezione 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Il CHMP ha preso atto della presentazione e della sintesi dei diversi dati disponibili per questa sezione forniti dal titolare dell’AIC e ha approvato e adottato un testo armonizzato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Le sezioni 1, 2 e 3 devono essere completate a livello nazionale. Analogamente, le sezioni 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 e 6.5 saranno anch’esse completate a livello nazionale. Per la sezione 6.6, “Nessuna precauzione speciale” si richiede per lo smaltimento di materiali in eccedenza.

FOGLIO ILLUSTRATIVO E LEGGIBILITÀ

I foglietti illustrativi sono stati opportunamente adattati in considerazione delle modifiche proposte per gli RCP, se pertinenti per i pazienti. È stata inoltre effettuata una revisione completa sulla qualità delle informazioni sui prodotti e il foglio illustrativo è stato rivisto di conseguenza. È stata valutata e approvata la possibilità di suddividere le compresse di Augmentin SR per facilitarne la deglutizione. È stata effettuata una prova completa ed esauriente di leggibilità del foglio illustrativo e il CHMP ha considerato accettabili le due relazioni fornite sulla prova di leggibilità e le relazioni integrative.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL’ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- scopo della procedura di rinvio era l’armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell’etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l’etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all’immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all’immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l’etichettatura e il foglio illustrativo figurano nell’allegato III per Augmentin e denominazioni associate (vedere allegato I).