

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEGELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN AUGMENTIN EN GEASSOCIEERDE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Augmentin is een algemeen toegepast antibacterieel combinatiegeneesmiddel met voldoende bewezen werkzaamheid bestaande uit het semisynthetische antibioticum amoxicilline (als amoxicillinetrihydraat) en de β -lactamaseremmer clavulaanzuur (als kaliumzout).

Amoxicilline/clavulaanzuur werd oorspronkelijk ontwikkeld in respons op de behoefte aan een oraal breed spectrum antibioticum tegen β -lactamaseproducerende pathogenen. Orale formuleringen van Augmentin zijn al sinds 1981 over de hele wereld beschikbaar en de intraveneuze toedieningsvorm sinds 1984. In de loop der jaren is de verhouding amoxicilline/clavulaanzuur aangepast om te voldoen aan behoeften op het vlak van voorschrijving, ter verbetering van het toedieningsgemak en als reactie op aanbevelingen voor de behandeling van ernstiger infecties of infecties veroorzaakt door resistente organismen. De werking van amoxicilline berust op remming van het transpeptidase-enzym dat verantwoordelijk is voor het crosslinken van peptidoglycaan in de bacteriële celwand, waardoor de celwand verzwakt en de cel opzwellt en openbarst. Omdat amoxicilline gemakkelijk door β -lactamase wordt gehydrolyseerd, bevat Augmentin ook de β -lactamaseremmer clavulaanzuur, die amoxicilline beschermt tegen afbraak en het antibacteriële spectrum ervan uitbreidt tot veel bacteriën die normaal gesproken resistent zijn tegen penicillinen en cefalosporinen.

Van Augmentin zijn sterk uiteenlopende presentaties met een oplopende verhouding amoxicilline/clavulaanzuur goedgekeurd voor orale (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 en 16:1) en parenterale (5:1 en 10:1) toepassing bij volwassenen en kinderen. Alle goedkeuringen in de EU zijn verkregen via nationale registratie, resulterend in een aantal verschillen in de productinformatie, met name ten aanzien van de rubrieken "Indicatie" en "Dosering". Er werd daarom een verwijzing in gang gezet om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken weg te nemen en deze samenvattingen binnen de EU te harmoniseren. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen besprak en beoordeelde een aantal indicaties in het licht van de "Global Data Sheets" (GDS) van de vergunninghouder, de gepubliceerde gegevens, de literatuur, de relevante onderzoeken en de huidige klinische praktijk. De baten-risicobeoordeling van de reeks toedieningsvormen die in de verschillende lidstaten waren goedgekeurd, werd uitgevoerd met betrekking tot de bestaande resistentiepatronen in die lidstaten waar het middel op de markt is gebracht. In de door het CHMP uitgevoerde baten-risicobeoordeling is het gebruik van deze middelen binnen andere markten, waar van andere resistentiepatronen sprake kan zijn, niet aan de orde geweest.

De vergunninghouder legde de onderbouwing over voor de diverse formuleringen ingedeeld naar de verhoudingen amoxicilline/clavulaanzuur, ongeacht de sterkten en farmaceutische vormen binnen elk van deze verhoudingsgroepen. Voor de rubrieken 4.1 en 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken wordt de voorgestelde tekst voor toedieningsvormen binnen dezelfde verhouding amoxicilline/clavulaanzuur achtereenvolgend besproken, van de laagste verhouding van 2:1 tot de hoogste orale verhouding van 16:1, gevolgd door de intraveneuze verhouding van 10:1. Voor andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters geldt de voorgestelde tekst voor alle toedieningsvormen, ongeacht de verhouding, behalve wanneer duidelijk aangegeven. Tijdens de beoordeling werden openstaande kwesties gesignaleerd die nog door de vergunninghouder moeten worden opgelost.

2.1 Kritische beoordeling

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Voorafgaand aan de harmonisatie, aan het begin van de procedure, werden de indicaties voor de diverse verhoudingen als volgt gegroepeerd:

- orale presentaties met een lagere verhouding (2:1, 4:1 en 7:1), algemeen goedgekeurd voor de dezelfde groep indicaties;

- twee intraveneuze verhoudingen (5:1 en 10:1), goedgekeurd voor dezelfde groep indicaties;
- Augmentin ES (extra sterkte) en SR (verlengde afgifte), ontwikkeld om tegemoet te komen aan specifieke klinische behoeften in verband met de aanwezigheid van resistente pathogenen. Deze groep indicaties verschilt van die voor de formuleringen met lagere verhoudingen;
- de formuleringen met de 8:1-verhouding, voor algemene toepassing in de populatie met een normale nierfunctie, alleen goedgekeurd in Frankrijk en met een eigen groep indicaties.

THERAPEUTISCH INDICATIES ALGEMEEN GELDEND VOOR AUGMENTIN IN DIVERSE VERHOUDINGEN:

Tonsillitis

De vergunninghouder erkende dat Augmentin niet het voorkeursmiddel is voor de behandeling van acute, door streptokokken veroorzaakte tonsillitis; het wordt echter aanbevolen als een mogelijk alternatief voor de behandeling van patiënten met meerdere recidieven van streptokokkentonsillitis, omdat is aangetoond dat met Augmentin hoge eradicationpercentages voor streptokokken uit de nasofarynx worden bereikt. De vergunninghouder was daarom van mening dat Augmentin een effectieve behandeling is voor recidiverende tonsillitis, aangezien het effectief is en op grote schaal voor bovensteluchtweginfecties in het algemeen wordt gebruikt, én omdat het werkzaam is tegen gramnegatieve en grampositieve kokken en anaerobe bacteriën. Daarnaast beschermt clavulaanzuur amoxicilline tegen inactivatie in gevallen waarin infecties polymicrobieel van aard kunnen zijn of wanneer er mogelijk β -lactamaseproducerende niet-pathogenen aanwezig zijn. Het CHMP merkte op dat tonsillitis/faryngitis en ongecompliceerde sinusitis vaak viraal van oorsprong zijn en dat, wanneer ze door bacteriën worden veroorzaakt, de meest voorkomende pathogeen *S. pyogenes* is, die altijd gevoelig is voor penicilline en die met alleen amoxicilline of met penicilline moet worden behandeld. Behandeling van recidiverende tonsillitis met Augmentin is gebaseerd op de veronderstelling dat bètalactamasen van andere bacteriën in de mondholte hun bètalactamase in hun omgeving uitscheiden en zo onbeschermd penicillinen inactiveren. Het CHMP was het erover eens dat het beschikbare bewijs voor deze indicatie niet voldoende is tenzij ondersteund door klinische gegevens en schrapt deze indicatie voor alle formuleringen.

Sepsis

Het CHMP verzocht om de intrekking van de indicatie "sepsis" in het algemeen, aangezien de sepsishaard afdoende moet worden behandeld en deze indicatie daarom niet aanvaardbaar is. De vergunninghouder stemde in met de intrekking van de indicatie "sepsis" uit de samenvattingen van de productkenmerken van alle orale en parenterale formuleringen.

THERAPEUTISCHE INDICATIES ALGEMEEN GELDEND VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 2:1, 4:1, 7:1 EN 8:1 (ORAAL)

Voor de verhoudingen 2:1, 4:1, 7:1 en 8:1 stelde de vergunninghouder dezelfde indicaties voor en deze worden gezamenlijk besproken. Equivalentie van de verschillende toedieningsschema's is bevestigd door gerandomiseerde klinische onderzoeken bij volwassenen voor diverse "community-acquired" infecties en bij kinderen.

Infecties van het urogenitale stelsel

Het CHMP concludeerde dat deze algemene indicatie niet aanvaardbaar is, aangezien noch amoxicilline/clavulaanzuur noch amoxicilline momenteel is geïndiceerd voor de behandeling van door *N. gonorrhoeae* veroorzaakte ziekten. Na beoordeling van de reacties van de vergunninghouder was het CHMP het erover eens dat Augmentin een geschikt geneesmiddel is voor de geclaimde indicaties "cystitis" en "pyelonefritis". Hoewel veel pathogenen die bij urineweginfecties een belangrijke rol spelen voor Augmentin resistentiepercentages van >10 % vertonen, wordt het als een geschikt alternatief beschouwd, aangezien alle antimicrobiële middelen met deze indicatie hetzelfde probleem vertonen en de keuze van het middel afhangt van de patiënt en de epidemiologische situatie. Het CHMP keurde de indicaties "cystitis" en "pyelonefritis" goed.

Intra-abdominale sepsis

Amoxicilline/clavulaanzuur wordt niet aanbevolen voor intra-abdominale sepsis. Empirische antibacteriële behandeling moet een breedspectrumwerking vertonen tegen zowel aerobe als anaerobe pathogenen. Augmentin heeft de juiste farmacokinetiek/farmacodynamiek die klinische werkzaamheid zou voorspellen tegen grampositieve en veel gramnegatieve pathogenen, waaronder anaerobe pathogenen, en dringt goed in het peritoneum door. Deze kenmerken maken het tot een geschikt antibioticum tegen intra-abdominale infecties. Het CHMP onderschreef de gegevens en onderbouwing van de vergunninghouder, in het bijzonder de polymicrobiële aard van intra-abdominale infecties; het recente gebruik van Augmentin in gecontroleerde onderzoeken ondersteunt het gebruik van Augmentin voor zowel initiële empirische, intraveneuze behandeling als gecontinueerde orale behandeling na overschakeling van intraveneuze behandeling. Dit wordt verder ondersteund door diverse richtlijndocumenten en het CHMP keurde de indicatie "*intra-abdominale infecties*" voor de intraveneuze formuleringen van Augmentin goed.

Bovensteluchtweginfecties

Het CHMP nam kennis van de klinische onderzoeken waarin de werkzaamheid van de verschillende toedieningsschema's van amoxicilline/clavulaanzuur voor recidiverende tonsillitis werd vergeleken en van het feit dat een aantal nationale richtlijnen Augmentin of penicilline + een bètalactamaseremmer aanbeveelt als eerstelijnsbehandeling voor acute otitis media (AOM), doorgaans een bacteriële superinfectie, met purulent of micropurulent middenoorvocht. Bij volwassenen komt AOM zelden voor, maar de bacteriën die hierbij een rol spelen, zijn dezelfde als bij kinderen, en de therapeutische keuzen zijn niet anders. Een aanbevolen behandeling is amoxicilline/clavulaanzuur, vooral als er geen bacteriologische markers beschikbaar zijn. Voor andere infecties dan acute otitis media wordt initiële antibiotische behandeling doorgaans niet aanbevolen. Over het geheel genomen is de indicatie voldoende bewezen en het CHMP concludeerde dat de indicatie beperkt moet blijven tot "*acute otitis media*".

Ondersteluchtweginfectie en acute bronchitis

Volgens de richtlijnen moet bij patiënten met een ondersteluchtweginfectie in de volgende situaties antibiotische behandeling worden overwogen: vermoede of bevestigde pneumonie, geselecteerde exacerbaties van chronische obstructieve longziekte, patiënten >75 jaar en koorts, hartfalen, diabetes mellitus en een ernstige neurologische aandoening. Deze indicaties zijn goedgekeurd in alle EU-landen en Augmentin wordt in diverse nationale richtlijnen als een effectieve behandeling geaccepteerd. Voor acute bronchitis bij kinderen vermelden de richtlijnen dat bij de gemiddelde patiënt met een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie in de eerstelijnszorg, zonder vermoeden van pneumonie, antibiotische behandeling geen voordeel ten opzichte van placebo heeft laten zien. Een Cochrane-overzicht concludeerde dat antibiotische behandeling bij patiënten met acute bronchitis een bescheiden gunstig effect vertoonde dat niet opwoog tegen de bijwerkingen van de behandeling. Het CHMP was van oordeel dat de meeste gevallen van acute bronchitis van virale oorsprong zijn en dat de systematische noodzaak van antibiotische behandeling twijfelachtig is. De vergunninghouder stemde ermee in de indicatie "acute bronchitis" in te trekken, aangezien de formulering "*Acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)*" de indicatie beter weergeeft.

Infecties van huid en weke delen

Het CHMP nam er kennis van dat amoxicilline/clavulaanzuur is beoordeeld met betrekking tot infecties van huid en weke delen, waaronder aandoeningen als wondinfectie, abcesvorming, cellulitis, furunculose en impetigo. Er zijn diverse vergelijkende en niet-vergelijkende onderzoeken uitgevoerd naar infecties van huid en weke delen bij volwassenen en kinderen. Ten aanzien van cellulitis was het CHMP van mening dat de behandeling voor het typische geval van erysipelas of cellulitis een antibioticum moet omvatten dat werkzaam is tegen streptokokken, en het was daarom van oordeel dat amoxicilline/clavulaanzuur een alternatief kan zijn voor de behandeling van ongecompliceerde infecties van huid en weke delen. Voor bijtewonden door dieren hangt de toediening van orale of parenterale antibiotica af van de diepte en ernst van de wond en van de tijd die sinds de beet is verstreken. Het CHMP erkent dat amoxicilline/clavulaanzuur op grote schaal wordt gebruikt als eerstelijns therapie voor de behandeling van door dieren veroorzaakte bijtewonden en keurde daarom de

volgende formulering goed: *"Infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, door dieren veroorzaakte bijtonden en ernstige gebitsabscessen met uitbreidende cellulitis"*

Bot- en gewrichtsinfecties

Botinfecties vormen een diagnostisch en therapeutisch probleem aangezien talrijke exogene en endogene factoren aan het ontstaan van een bot-/gewrichtsinfectie bijdragen. De vergunninghouder legde geen gegevens over die deze indicatie ondersteunen maar stelde voor deze indicatie opnieuw te classificeren als osteomyelitis, waarbij een uitgebreide toelichting, in combinatie met een bespreking van de farmacokinetiek/farmacodynamiek werd verstrekt. Er werden gegevens over enkele honderden patiënten en een samenvatting van de klinische gegevens overgelegd die de behandeling van osteomyelitis ondersteunen. Veiligheidsgegevens wijzen uit dat langdurige toediening de incidentie en de ernst van bijwerkingen in vergelijking met kortere therapeutische kuren niet doen toenemen. Er bestaat geen consensus over de juiste behandelingsduur, aangezien andere factoren als de uitgebreidheid van de infectie, het type pathogeen, de klinische respons en de aanwezigheid van onderliggende risicofactoren belangrijke overwegingen zijn, maar in de huidige samenvattingen van de productkenmerken wordt alleen aangegeven dat patiënten die langer dan 14 dagen worden behandeld, nauwlettend moeten worden gecontroleerd. De vergunninghouder concludeerde dat behandeling van osteomyelitis met Augmentin in eerste instantie parenteraal moet worden toegepast, gevolgd door orale behandeling. Augmentin wordt als een geschikte behandeling voor osteomyelitis gezien aangezien het de juiste farmacokinetische/farmacodynamische eigenschappen heeft en werkzaam is tegen MSSA, gramnegatieve bacteriën (gevoelige isolaten), evenals anaerobe bacteriën in geval van polymicrobiële infecties. De intraveneuze en orale formuleringen vergemakkelijken sequentiële behandeling ofwel de overschakeling van initiële intraveneuze behandeling op daaropvolgende orale behandeling. Het CHMP accepteerde de argumenten en stemde ermee in dat Augmentin voor deze indicatie geschikt is. Het CHMP keurde de volgende indicatie goed:

"Bot- en gewrichtsinfecties, in het bijzonder osteomyelitis."

De discussie richtte zich ook op de behandelingsduur en het CHMP stemde in met de wijziging van rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken. Het CHMP keurde de volgende formulering goed:

"De behandelingsduur moet worden vastgesteld op geleide van de respons van de patiënt. Bepaalde infecties (bijv. osteomyelitis) vereisen een langere behandelingsduur. De behandeling mag niet langer dan 14 dagen zonder herbeoordeling worden toegepast. Zie ook rubriek 4.4 met betrekking tot langdurige therapie."

THERAPEUTISCHE INDICATIES VOOR AUGMENTIN IN EEN VERHOUDING 2:1 (ORAAAL)

De verhouding 2:1 is in veel landen uitgegroeid tot een algemeen erkende behandeling met een voldoende bewezen werking en is in talrijke klinische onderzoeken beoordeeld, waarvan een groot aantal uitgevoerd door onafhankelijke onderzoeksgroepen en personen. De gegevens zijn grotendeels afkomstig uit de uitgebreide gepubliceerde literatuur en omvatten gegevens van vergelijking met andere antibacteriële middelen bij uiteenlopende infecties waarvoor Augmentin is geïndiceerd. De vergunninghouder verstreekte een overzicht van de thans goedgekeurde indicaties en besprak elke groep indicaties, onder verwijzing naar klinische ontwikkeling, onderzoeken en richtlijnen. De belangrijkste indicaties die voor Augmentin met de verhouding van 2:1 werden besproken, zijn onder meer infecties van het urogenitale stelsel, luchtweginfecties en infecties van huid en weke delen. De vergunninghouder besprak ook de farmacokinetiek/farmacodynamiek van de verhouding 2:1, waarbij werd gesteld dat de periode dat de concentratie hoger is dan de minimale remmende concentratie ($T > MIC$) een determinant is voor de werkzaamheid voor β -lactamantibiotica.

Het CHMP beoordeelde de indicaties voor de verhouding 2:1 in het licht van het groeiende spectrum van resistentie van de oorzakelijke micro-organismen en van het risico van onderdosering bij de behandeling van bacteriën met hogere MIC-waarden en resistentieontwikkeling. Het patroon van de

ontwikkeling van niet voor penicilline gevoelige stammen en de huidige resistentiepercentages verschillen sterk binnen Europa, en de resistentiepercentages zijn ook in de loop van de tijd veranderd. Daarnaast moet ook rekening worden gehouden met stammen die gemiddeld gevoelig zijn voor penicilline, waarvoor hogere concentraties amoxicilline nodig zijn. Daarentegen is in sommige landen het niveau van penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) in de loop van de tijd niet veranderd, terwijl de neiging tot niet-gevoeligheid van *S. pneumoniae* afkomstig van "community-acquired" luchtweginfecties en van bacteriëmieën geen aanwijzingen vertoonde voor een toename van de niet-gevoeligheid in de tijd. Dit duidt erop dat de lagere doses amoxicilline zoals gebruikt in sommige momenteel goedgekeurde behandelingen, geschikt zijn. De vergunninghouder concludeerde dat de farmacokinetische/farmacodynamische gegevens het voortgezette gebruik van de orale formulering met de verhouding 2:1 ondersteunen en dat deze formulering voor veel pathogenen werkzaam blijft.

Bij het voorstellen van een reeks geharmoniseerde indicaties die kunnen worden behandeld met de verhoudingen 2:1 en 4:1, heeft de vergunninghouder rekening gehouden met klinische gegevens, T>MIC-waarden, lokale en nationale richtlijnen en publicaties in "peer-reviewed" tijdschriften. De diverse verhoudingen bieden de voorschrijvende arts een bepaalde mate van keuzevrijheid voor de behandeling van infecties, afhankelijk van de aard van de infectie, relevante patiëntfactoren en de lokale of regionale gevoeligheid van de waarschijnlijke pathogenen. De periode waarin de concentratie hoger is dan de minimale remmende concentratie (T>MIC) is een van de voornaamste determinanten voor de werkzaamheid van β -lactamantibiotica. Dit is aangetoond in *in-vitro*-onderzoeken, *in vivo* in talrijke diermodellen en is bevestigd door gegevens uit klinische onderzoeken. De resistentie tegen amoxicilline bij *S. pneumoniae* is in een aantal lidstaten momenteel laag, met de meeste MIC's ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Farmacokinetische/farmacodynamische analyses voorspellen dat met de orale formulering van Augmentin met de verhouding 2:1 (250/125 mg) driemaal daags maximale eradicatie zou worden bereikt van *S. pneumoniae*-stammen met MIC's voor amoxicilline of amoxicilline/clavulaanzuur van ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, terwijl de 4:1-verhouding (500/125 mg) driemaal daags effectief zou zijn tegen stammen met MIC's van ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. De gepubliceerde farmacokinetische/farmacodynamische gegevens voor amoxicilline ondersteunen dan ook de aanhoudende effectiviteit tegen veel pathogenen van de orale formuleringen van Augmentin van 250/125 mg (2:1) driemaal daags en 500/125 mg (4:1) driemaal daags.

Bovendien is er slechts een zeer lage concentratie clavulaanzuur (0,12 mg/l) nodig om de gevoeligheid van deze isolaten voor amoxicilline te herstellen. De eenheidsdosis van clavulaanzuur (125 mg) voor de formuleringen met de verhouding 2:1 en 4:1 is dezelfde als voor de andere orale formuleringen van Augmentin, waarbij deze concentratie voldoende is om de beoogde β -lactamase te remmen. Vandaar dat de dagelijkse dosis clavulaanzuur zal afhangen van de toedieningsfrequentie en niet van de toedieningsvorm. De vergunninghouder concludeerde dat alle beschikbare wetenschappelijke bewijzen, klinische gegevens, T>MIC-waarden, richtlijnen en publicaties laten zien dat de verhoudingen 2:1 en 4:1 van Augmentin werkzaam zijn bij zeer uiteenlopende indicaties en de juiste klinische dekking bieden voor de belangrijkste pathogenen die bij deze infecties een rol spelen. De beschikbaarheid van de 2:1-verhouding blijft voor artsen een waardevol breedspectrumantibioticum, dat geschikt is voor de behandeling van uiteenlopende bacteriële infecties bij volwassenen en kinderen, met name in gebieden met lage resistentieniveaus waar de doelorganismen voor deze verhouding gevoelig blijven. Zo is ook de 4:1-verhouding een behandeling met voldoende bewezen werkzaamheid, die een waardevolle optie vormt voor de behandeling van lichte tot matige én ernstiger infecties in gebieden waar bacteriële resistentie geen groot probleem vormt.

Het CHMP was van oordeel dat vanwege de bekende bijwerkingen van clavulaanzuur en het farmacokinetische/farmacodynamische profiel van deze β -lactamaseremmer, een dosis van 125 mg driemaal daags niet mag worden overschreden. De maximale dagelijks dosis amoxicilline afgegeven in de 2:1-verhouding is daarom 750 mg. Volgens de gegevens is deze dagelijks dosis alleen geschikt voor pathogenen met een MIC₉₀ van ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, d.w.z. pathogenen waarvoor de periode met een concentratie hoger dan de MIC ≥ 40 % van het dosisinterval is. Daarom is de 2:1-verhouding geschikt voor gebieden waar zich momenteel geen ernstige problemen voordoen met niet voor penicilline gevoelige

pneumokokken. Het CHMP uitte zijn bezorgdheid over het potentieel voor toekomstige decentrale procedures en procedures van wederzijdse erkenning waarin lidstaten waar de 2:1-verhouding niet verkrijgbaar is en waar problemen bestaan met niet voor penicilline gevoelige pneumokokken, gevraagd wordt deze goed te keuren. Om deze situatie voor te zijn verklaarde het CHMP het volgende:

*"Niet alle mogelijke presentaties van Augmentin zijn geschikt voor toepassing in alle EU-landen. De keuze van de presentaties gebruikt in een van de lidstaten van de EU moet worden toegesneden op de prevalentie van bepaalde vormen van bacteriële resistentie, die tussen EU-landen zeer sterk kan variëren en in de loop van de tijd onvermijdelijk zal veranderen. Daarom moeten eventuele toekomstige aanvragen voor een handelsvergunning voor presentaties van Augmentin worden ondersteund door een bespreking van de geschiktheid van die specifieke presentaties voor de geselecteerde betrokken lidstaten. In het bijzonder moet de prevalentie worden besproken van niet voor penicilline gevoelige pneumokokken binnen de betrokken lidstaten en de toereikendheid van de dosis amoxicilline die wordt afgegeven door de voorgestelde presentaties om deze organismen te bestrijden. Zo zijn de tabletten met 250/125 mg niet geschikt voor gebruik in een EU-lidstaat waarin niet voor penicilline gevoelige of penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* algemeen voorkomt. De reden hiervoor is dat de dagelijkse dosis amoxicilline die door deze presentatie wordt afgegeven (750 mg), onvoldoende is om deze bacteriën te bestrijden. Ook wordt het bereiken van hogere dagdoses amoxicilline door verdubbeling van het dagelijks toe te dienen aantal tabletten met 250/125 mg niet aangeraden, omdat dit zou leiden tot de toediening van onnodig hoge doses clavulaanzuur. Daarom moet een alternatieve presentatie van Augmentin worden gekozen."*

Het CHMP beoordeelde ook de bespreking van de indicaties die gebruikelijk zijn voor de verhoudingen 2:1, 4:1, 7:1 en 8:1 en men bereikte overeenstemming over de volgende geharmoniseerde formulering voor de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd:

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd),
- cystitis,
- pyelonefritis,
- cellulitis,
- bijtewonden door dieren,
- ernstig gebitsabsces met uitbreidende cellulitis.

THERAPEUTISCHE INDICATIES VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 4:1 (ORAAAL)

Tot nu toe is de 4:1-verhouding algemeen in Europa goedgekeurd en de goedkeuring in 1984 van de driemaaldaagse dosering werd ondersteund door klinische onderzoeken bij pediatrische en volwassen patiënten. De vergunninghouder noemde de op dit moment goedgekeurde indicaties en besprak in het bijzonder de indicaties met betrekking tot infecties van het urogenitale stelsel, abdominale infecties, luchtweginfecties en infecties van huid en weke delen, onder vermelding van een groot aantal klinische onderzoeken en richtlijnen die het gebruik van de 4:1-verhouding aanbevelen. De vergunninghouder concludeerde dat behandeling met Augmentin 4:1 voor de gevraagde indicaties wordt ondersteund, wat patiënten en voorschrijvende artsen een waardevolle optie biedt voor de behandeling van lichte tot matige én ernstiger infecties in gebieden waar bacteriële resistentie geen groot probleem vormt. De vergunninghouder besprak de voor de 2:1-verhouding aangevoerde argumenten, waarbij rekening werd gehouden met het feit dat de orale formulering van de 4:1-verhouding tegen veel pathogenen werkzaam is en dat het gebruik hiervan gerechtvaardigd is.

Het CHMP stemde in met de belangrijkste door de vergunninghouder getrokken conclusie; uit nieuwe onderzoeken waarin de werkzaamheid van de verhoudingen 4:1 en 8:1 werd vergeleken, bleek echter duidelijk dat de 4:1-verhouding inferieur was wanneer bacteriën met hogere MIC-waarden de oorzakelijke micro-organismen waren. Voor de indicaties die al voor de 2:1-verhouding zijn besproken, is het enige verschil een hogere dosis amoxicilline van 0,5 g driemaal daags (volwassenen). Deze verhoging van de amoxicillinedosis maakt deze verhouding duidelijk geschikter dan de 2:1-

verhouding en deze verhouding kan aangewezen zijn voor sommige indicaties in ten minste enkele gebieden. Het grootste probleem zijn de enorme regionale, zelfs lokale verschillen binnen Europa en binnen landen zelf. De vergunninghouder legde een algemene bespreking over betreffende de motivering voor het gebruik van Augmentin 2:1 en 4:1. De 4:1-verhouding werd verder besproken door het CHMP, waarbij erop werd gewezen dat de maximale afgegeven dagdosis amoxicilline 1 500 mg is. Volgens de door de vergunninghouder gepresenteerde gegevens is deze dagdosis alleen geschikt voor pathogenen met een MIC₉₀ van ≤ 2 µg/ml, d.w.z. dat alleen bij deze pathogenen de vereiste periode met een concentratie hoger dan de MIC ≥ 40 % van het dosisinterval is. De 4:1-verhouding wordt dus als ineffectief tegen penicillineresistente *S. pneumoniae* beschouwd.

Het CHMP beoordeelde ook de bespreking van de indicaties die gebruikelijk zijn voor de verhoudingen 2:1, 4:1, 7:1 en 8:1 en men bereikte overeenstemming over de volgende geharmoniseerde formulering voor de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd:

- *acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd),*
- *acute otitis media,*
- *acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd),*
- *"community-acquired" pneumonie,*
- *cystitis,*
- *pyelonefritis,*
- *infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, door dieren veroorzaakte bijtonden en ernstige gebitsabscessen met uitbreidende cellulitis,*
- *bot- en gewrichtsinfecties, in het bijzonder osteomyelitis.*

THERAPEUTISCHE INDICATIES VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 7:1 (ORAAAL)

De verhouding 7:1 werd ontwikkeld voor tweemaaldaagse toediening voor verbetering van het gebruiksgemak en dus therapietrouw ten opzichte van de oorspronkelijk driemaaldaagse behandelingen met een lagere verhouding, vanwege het ongemak waarmee de midden op de dag in te nemen dosis gepaard gaat en ook omdat tweemaaldaagse toediening meer tot een standaardbehandeling was uitgegroeid dan driemaaldaagse toediening. De verhouding werd in de jaren negentig goedgekeurd. Voor zowel de voor volwassenen als voor kinderen bestemde suspensie blijft de eenheidsdosis clavulaanzuur ongewijzigd, maar ze wordt nu tweemaal daags in plaats van driemaal daags toegediend. Dit blijft voldoende om amoxicilline te beschermen tegen de werking van bètalactamasen. De vergunninghouder stelde een lijst op van de momenteel goedgekeurde indicaties en besprak in het bijzonder het gebruik bij infecties van huid en weke delen en recidiverende tonsillitis, otitis media, sinusitis, ondersteluchtweginfecties en urineweginfecties, evenals bij bovensteluchtweginfecties en infecties van het urogenitale stelsel; ook de farmacokinetiek/farmacodynamiek werd besproken, waaruit de bacteriologische equivalentie bleek van de tweemaaldaagse en driemaaldaagse formuleringen. De vergunninghouder was van mening dat de 7:1-verhouding zijn werkzaamheid in de klinische praktijk had bewezen en stelde een lijst op van richtlijnen voor aanbeveling van Augmentin, waarbij werd geconcludeerd dat de beschikbaarheid van de 7:1-verhouding artsen een waardevol breedspectrumantibioticum biedt, dat geschikt is voor de behandeling van uiteenlopende bacteriële infecties bij volwassenen en kinderen. De indicaties worden ondersteund door klinische gegevens, T>MIC-waarden en publicaties in "peer-reviewed" tijdschriften.

Het CHMP beoordeelde ook de bespreking van de indicaties die gebruikelijk zijn voor de verhoudingen 2:1, 4:1, 7:1 en 8:1 en men bereikte overeenstemming over de volgende geharmoniseerde formulering voor de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd:

- *acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd),*
- *acute otitis media,*
- *acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd),*

- "community-acquired" pneumonie,
- cystitis,
- pyelonefritis,
- infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, door dieren veroorzaakte bijtonden en ernstige gebitsabscessen met uitbreidende cellulitis,
- bot- en gewrichtsinfecties, in het bijzonder osteomyelitis.

THERAPEUTISCHE INDICATIE VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 8:1 (ORAAAL)

De verhouding 8:1 van Augmentin werd in 1990 goedgekeurd en was ontwikkeld in antwoord op problemen met de toenemende prevalentie van resistente *S. pneumoniae*-stammen in Frankrijk, in het bijzonder onder jonge kinderen met acute otitis media. Toentertijd werd de 4:1-verhouding van Augmentin algemeen gebruikt voor de behandeling van infecties bij kinderen. De lagere dosis amoxicilline in de 4:1-verhouding werd als ontoereikend beschouwd om de MIC-spiegels van amoxicilline te bereiken die noodzakelijk zijn voor eradicatie van *S. pneumoniae*-stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicilline. De vergunninghouder maakte een lijst van de momenteel goedgekeurde indicaties en besprak de gegevens van klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten en volwassenen naar de behandeling van otitis media en urineweginfecties, waaruit de bio-equivalentie bleek van de behandeling met de 8:1-verhouding voor volwassenen versus de behandeling met de 8:1-verhouding voor kinderen en de werkzaamheid van de 8:1-verhouding tweemaal daags bij volwassenen; deze behandeling is tegenwoordig in Frankrijk dan ook uitgegroeid tot een algemeen aanvaarde behandeling van luchtweginfecties bij volwassenen, waaronder "community-acquired" pneumonie (CAP), acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB), acute bronchitis, acute otitis media (AOM) en sinusitis. De vergunninghouder stelde ook een lijst op van een aantal gepubliceerde onderzoeken en besprak andere indicaties, zoals infecties van huid en weke delen, bot- en gewrichtsinfecties, abdominale infectie, "pelvic inflammatory disease", urineweginfecties en gebitsinfecties. Tot slot besprak de vergunninghouder de farmacokinetiek/farmacodynamiek van de 8:1-verhouding, en stelde dat de gemiddelde T>MIC-waarden bij steady-state voorspellen dat deze formulering bij driemaaldaagse toediening maximale eradicatie bereikt van *S. pneumoniae*-stammen met MIC's voor amoxicilline of amoxicilline/clavulaanzuur van ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ en enige werkzaamheid zal vertonen tegen stammen met MIC's van 4 $\mu\text{g/ml}$. Voor ernstige infecties, en voor pathogenen met hogere MIC's, is de 8:1-verhouding werkzaam tegen veel van de beoogde pathogenen. De vergunninghouder concludeerde dat voor de behandeling van bepaalde infecties de 8:1-verhouding meer aangewezen zou zijn dan de 4:1-verhouding en *in-vivo*resultaten ondersteunen de farmacokinetische/farmacodynamische voorspelling dat Augmentin 8:1 werkzaam zal zijn tegen infecties veroorzaakt door *S. pneumoniae* met hoge MIC's voor amoxicilline (2-4 $\mu\text{g/ml}$).

Het CHMP concludeerde dat de 8:1-verhouding vergelijkbaar is met de 7:1-verhouding wat betreft gegevens voor werkzaamheid en veiligheid. Het CHMP beoordeelde ook de bespreking van de indicaties die gebruikelijk zijn voor de verhoudingen 2:1, 4:1, 7:1 en 8:1 en men bereikte overeenstemming over de volgende geharmoniseerde formulering voor de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd:

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd),
- acute otitis media,
- acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)
- "community-acquired" pneumonie,
- cystitis,
- pyelonefritis,
- infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, door dieren veroorzaakte bijtonden en ernstige gebitsabscessen met uitbreidende cellulitis,
- bot- en gewrichtsinfecties, in het bijzonder osteomyelitis.

THERAPEUTISCHE INDICATIES VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 14:1 (ORAAAL – ES)

Augmentin ES (extra sterkte), suspensie voor kinderen, werd ontwikkeld met gebruikmaking van klinische onderzoeken naar AOM (acute otitis media) en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens afkomstig van diermodellen, voor verbeterde eradication van penicillineresistente *S. pneumoniae* (PRSP's) met MIC's voor penicilline tot en met 4 µg/ml. Deze verhouding kwam tegemoet aan een medische behoefte vastgesteld in behandelrichtlijnen, die hogere doseringen amoxicilline aanbevelen voor de behandeling van luchtweginfecties, in het bijzonder in gebieden met een hoge prevalentie van *S. pneumoniae*, met name PRSP's. De vergunninghouder stelde een lijst op van de momenteel goedgekeurde indicaties en besprak luchtweginfecties, acute otitis media, "community-acquired" pneumonie (CAP), angina en sinusitis, infecties van huid en weke delen en urineweginfecties. De vergunninghouder stemde in met intrekking van de indicatie "infectie van huid en weke delen" en "angina", evenals de in eerste instantie voorgestelde indicatie "urineweginfecties".

De ontwikkeling van Augmentin ES (14:1) werd gebaseerd op zowel farmacokinetische/farmacodynamische gegevens als op klinische onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid, wat leidde tot een hogere dosis amoxicilline tweemaal daags, terwijl dezelfde dosis clavulaanzuur werd aangehouden als bij de bestaande 7:1-verhouding van Augmentin. De vergunninghouder was van mening dat de indicaties werden ondersteund door klinische farmacokinetische/farmacodynamische gegevens en publicaties en dus voldoende voor deze verhouding. Het CHMP merkte op dat Augmentin ES werd onderzocht voor toepassing bij kinderen in geval van persisterende of recidiverende acute otitis media waarbij sprake is van risicofactoren voor de betrokkenheid van bètalactamaseproducerende stammen of *S. pneumoniae* met verminderde penicillinegevoeligheid. In verband met dergelijke geneesmiddelresistente pathogenen zou deze hooggedoseerde toedieningsvorm aanvaardbaar zijn voor de behandeling van CAP. Omdat er echter geen documentatie werd overgelegd ter ondersteuning van andere indicaties dan AOM en CAP, moeten de resterende indicaties worden geschrapt. De vergunninghouder erkende dat in het fase III-programma alleen acute otitis media werd onderzocht en dat de andere indicaties, waaronder CAP, acute bacteriële sinusitis (ABS) en infectie van huid en weke delen, werden geëxtrapoleerd op basis van farmacokinetische/farmacodynamische principes, aangezien resultaten van onderzoeken naar acute otitis media hebben aangetoond dat het farmacokinetische/farmacodynamische concept voorspellend is voor de klinische uitkomst. De vergunninghouder verstreekte uitgebreide motiveringen om de indicatie "acute bacteriële sinusitis" (ABS) te behouden.

Het CHMP concludeerde dat vanwege het gebrek aan gegevens voor de werkzaamheid extrapolatie van de werkzaamheid bij AOM naar ABS niet werd ondersteund. Voor CAP werd de 14:1-verhouding als geschikt beschouwd voor PRSP. Hoewel er geen klinische gegevens zijn over de werkzaamheid bij CAP bij kinderen, wordt het toch mogelijk geacht deze af te leiden uit de ervaring bij volwassenen. Ook werd geconcludeerd dat het gebruik van Augmentin beperkt moet blijven tot indicaties waarbij beide bestanddelen noodzakelijk zijn. Aangezien Augmentin ES werd onderzocht als behandeling van penicillineresistente *S. pneumoniae*, werd een verklaring gehandhaafd voor voorschrijvende artsen dat deze verhouding geschikt is voor toepassing bij de behandeling van infecties die worden veroorzaakt, of vermoedelijk worden veroorzaakt, door penicillineresistente *S. pneumoniae*. Concluderend kan worden gesteld dat overeenstemming werd bereikt over de volgende geharmoniseerde formulering voor opname in de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd:

"Augmentin is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij kinderen van ten minste 3 maanden oud en met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg, veroorzaakt of waarschijnlijk veroorzaakt door penicillineresistente Streptococcus pneumoniae (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- acute otitis media,
- "community-acquired" pneumonie.

THERAPEUTISCHE INDICATIES VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 16:1 (ORAAL – SR)

Na de lancering van Augmentin met twee- en driemaaldaagse toediening is de resistentie tegen penicillinen bij luchtwegpathogenen aanzienlijk toegenomen. Veel richtlijnen voor indicaties als CAP en acute bacteriële rinosinusitis raadden daarom hogere doses amoxicilline aan om ervoor te zorgen dat de eradicatie van infecties veroorzaakt door resistente pathogenen mogelijk blijft en de kans op verspreiding wordt verkleind. Om tegemoet te komen aan deze nieuwe medische behoefte werd daarom Augmentin SR (verlengde afgifte) ontwikkeld. Augmentin SR is een farmacokinetisch versterkte formulering, ontwikkeld voor maximalisering van de farmacokinetiek/farmacodynamiek en als een effectievere behandeling tegen pathogenen met een verminderde gevoeligheid voor amoxicilline en penicilline, met name *S. pneumoniae*. De tablet bestaat uit een laag met amoxicillinetrihydraat (562,5 mg) en clavulaanzuur (62,5 mg) voor onmiddellijke afgifte en een laag met natriumamoxicilline (437,5 mg) voor verlengde afgifte. De farmacokinetiek van clavulaanzuur is gelijk aan die van de conventionele formuleringen van Augmentin. De vergunninghouder stelde een lijst op van de momenteel goedgekeurd indicaties voor Augmentin SR en besprak uitvoerig zowel een aantal indicaties als de farmacokinetiek/farmacodynamiek en verklaarde dat de *in-vivo*gegevens de werkzaamheid van Augmentin SR tegen infecties veroorzaakt door *S. pneumoniae* met hoge MIC's voor amoxicilline (4-8 µg/ml) ondersteunen. De vergunninghouder was van oordeel dat de fase III-resultaten de voorspelde werkzaamheid van Augmentin SR in de klinische setting bevestigen en noemde een aantal richtlijnen die Augmentin SR in de klinische praktijk een vaste plaats geven.

Het CHMP merkte op dat de farmacokinetische/farmacodynamische principes wel op de ontwikkeling van deze verhouding werden toegepast, maar dat er geen echte farmacokinetische/farmacodynamische analyse van de gegevens in de klinische database is uitgevoerd. De vergunninghouder antwoordde dat Augmentin SR was ontwikkeld om tegemoet te komen aan een tot dan toe ontbrekend antwoord op een medische behoefte (eradicatie van penicillineresistente *S. pneumoniae* met MIC's voor penicilline ≥ 2 µg/ml bij luchtweginfecties) en dat het klinische ontwikkelingsprogramma farmacokinetische onderzoeken omvatte voor beoordeling van de versterkte farmacodynamische eigenschappen. De beoordeelde gegevens tonen de klinische voordelen van de formulering met verlengde afgifte aan en vormen de wetenschappelijke basis voor goedkeuring van de huidige nationale vergunningen voor Augmentin SR. De vergunninghouder legde een uitgebreide samenvatting over van de belangrijkste beoordeelde onderzoeken en aanvullende motiveringen en gegevens ter ondersteuning van de indicatie bij CAP, ABS en acute exacerbaties van chronische bronchitis (AECB). De vergunninghouder concludeerde dat Augmentin SR bij empirische toepassing bacteriologische en klinische werkzaamheid vertoont tegen gevoelige en resistente belangrijke luchtwegpathogenen. Aangetoond is dat het geneesmiddel uitermate nuttig is in gebieden met een hoge incidentie van voor amoxicilline of meerdere middelen resistente *S. pneumoniae* en bij geselecteerde patiënten (d.w.z. met isolaten van *S. pneumoniae* met MIC's voor amoxicilline +/- clavulaanzuur tot en met 4 µg/ml).

Het CHMP accepteerde de wetenschappelijke onderbouwing en de theoretische farmacokinetische/farmacodynamische overweging achter de ontwikkeling van deze toedieningsvorm en dat deze uitsluitend bedoeld is voor de behandeling van door PRSP veroorzaakte infecties. De indicatie voor "community-acquired" pneumonie (CAP) wordt ondersteund maar de indicaties voor ABS en AECB vereisten verdere bespreking. Er werd opgemerkt dat de aanbevolen dosering voor de 16:1-verhouding een dagdosis is van 4 g amoxicilline en 250 mg clavulaanzuur, resulterend in serumconcentraties die zelfs tegen PRSP effectief zijn. De 16:1-verhouding zou dus effectief moeten zijn voor alle indicaties waarbij werkzaamheid van de andere formuleringen is aangetoond. Aangezien de gegevens uit klinische onderzoeken voornamelijk beperkt blijven tot gegevens over patiënten met CAP bij aanwezigheid van comorbiditeiten, beperkte het CHMP de indicatie echter tot CAP. Daarnaast werd geconcludeerd dat het gebruik van Augmentin beperkt moet blijven tot indicaties waarbij beide bestanddelen noodzakelijk zijn. Aangezien Augmentin SR werd ontwikkeld, klinisch getest en goedgekeurd voor de behandeling van PRSP, werd een verklaring gehandhaafd als advies aan voorschrijvende artsen dat deze formuleringen geschikt zijn voor toepassing bij de behandeling van infecties die worden veroorzaakt, of vermoedelijk worden veroorzaakt, door penicillineresistente *S. pneumoniae*. Samenvattend kan worden gesteld dat overeenstemming werd bereikt over de volgende geharmoniseerde formulering voor opname in de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd:

"Augmentin is geïndiceerd voor de behandeling van 'community-acquired' pneumonie bij volwassenen en adolescenten van ten minste 16 jaar oud, veroorzaakt of waarschijnlijk veroorzaakt door penicillineresistente Streptococcus pneumoniae (zie rubriek 5.1).

Er moet aandacht worden geschonken aan de officiële richtlijn inzake het juiste gebruik van antibacteriële middelen."

THERAPEUTISCHE INDICATIES VOOR INTRAVENEUZE AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 5:1 EN 10:1

Intraveneuze toediening van Augmentin is geïndiceerd voor de behandeling van infecties waarvoor parenterale behandeling noodzakelijk wordt geacht vanwege de ernst van de infectie, of in het geval dat de patiënt geen orale therapie verdraagt. Er zijn twee intraveneuze verhoudingen ontwikkeld: een 5:1- en een 10:1-formulering. Deze twee verhoudingen maken een flexibele dosering van amoxicilline mogelijk, terwijl tegelijk een geschikte eenheidsdosis clavulaanzuur wordt afgegeven. De vergunninghouder legde vergelijkende en niet-vergelijkende klinische onderzoeken over die de veiligheid en werkzaamheid bevestigden, en stelde een lijst op van de onderzochte indicaties. De onderzoeken suggereerden dat een dosis van 1,2 g (1 000/200 mg; 5:1-verhouding) driemaal daags in het algemeen toereikend was voor behandeling en dat in veel gevallen intraveneuze behandeling werd gevolgd door orale therapie. De vergunninghouder verstreekte een grote hoeveelheid gegevens die het gebruik ondersteunen van intraveneus Augmentin, waaronder onderzoeken en overzichtsartikelen die de werkzaamheid bevestigen van zowel intraveneuze als sequentiële intraveneuze/orale therapie met Augmentin bij de behandeling van ondersteluchtweginfecties.

Het CHMP was het in het algemeen eens met de conclusie van de vergunninghouder, maar besprak verder de indicaties voor ondersteluchtweginfecties, bovensteluchtweginfecties, urineweginfecties, gynaecologische infecties, infecties van huid en weke delen, bot- en gewrichtsinfecties en de profylaxe van chirurgische infecties, en stemde in met de volgende geharmoniseerde formulering voor opname in de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die werd goedgekeurd:

- *ernstige infecties van keel, neus en oor (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis indien vergezeld van ernstige systemische klachten en verschijnselen),*
- *acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd),*
- *"community-acquired" pneumonie,*
- *cystitis,*
- *pyelonefritis,*
- *infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, door dieren veroorzaakte bijtonden en ernstige gebitsabscessen met uitbreidende cellulitis,*
- *bot- en gewrichtsinfecties, in het bijzonder osteomyelitis,*
- *intra-abdominale infecties,*
- *infecties van de vrouwelijke geslachtsorganen.*

Profylaxe tegen infecties die samenhangen met zware chirurgische ingrepen bij volwassenen, zoals ingrepen aan/in:

- *maag-darmkanaal,*
- *bekkenholte,*
- *hoofd en hals,*
- *galwegen.*

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De diverse formuleringen van Augmentin, die verschillen wat betreft de verhouding amoxicilline tot clavulaanzuur, stellen de voorschrijvende arts in staat de dosis van alle bestanddelen onafhankelijk van

elkaar te variëren en bieden het gemak van een gecombineerde tablet of injectie. De grondgedachte was handhaving van een vaste dosis clavulaanzuur voor elke dosis Augmentin, terwijl de hoeveelheid amoxicilline kon worden gevarieerd afhankelijk van de ernst van de infectie, de plaats van de infectie (en dus de waarschijnlijke variatie aan pathogenen) en het lokale patroon van gevoeligheid van de waarschijnlijke pathogenen voor amoxicilline/clavulaanzuur. Om alle landen te voorzien van geharmoniseerde doseringsaanbevelingen, worden voor elke formulering – voor zowel volwassenen als kinderen – een standaarddosering en een hogere dosering voorgesteld. Een sterkere behandeling kan bij sommige indicaties aangewezen zijn, evenals in gebieden met een hogere prevalentie van resistente organismen, zelfs als de infectie niet als "ernstig" wordt geclassificeerd. Bij het beoordelen van de geschikte totale dagdosis amoxicilline voor de variabele ernst van infectie bestaat er dan ook enige overlap in de aanbevelingen, wat de voorschrijvende arts in staat stelt het best passende behandelingschema te kiezen voor de behoeften van de individuele patiënt (waaronder leeftijd, gewicht en nierfunctie). De pediatrische aanbevelingen zijn geharmoniseerd aan de hand van gewichtsklassen in plaats van de leeftijd, met als enige uitzondering een ondergrens voor de leeftijd voor zeer jonge patiënten. De aanbevelingen voor toediening aan patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie zijn eveneens vereenvoudigd en geharmoniseerd.

Er werden ook verklaringen toegevoegd voor formuleringen met 125 mg clavulaanzuur per dosis, waarin wordt gesteld dat als een hogere dagdosis amoxicilline noodzakelijk is, aanbevolen wordt een andere verhouding van Augmentin te gebruiken om toediening van onnodig hoge dagdoses clavulaanzuur te voorkomen. Alle besprekingen specifiek voor een bepaalde Augmentin-verhouding worden hieronder weergegeven.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 2:1 (ORAAAL)

Deze verhouding wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij volwassenen wordt de hogere dosering aanbevolen voor ernstige infecties, waaronder chronische en recidiverende urineweginfecties en ondersteluchtweginfecties. Bij kinderen wordt de hogere dosering aanbevolen voor infecties als otitis media, sinusitis, ondersteluchtweginfecties en urineweginfecties. Het CHMP stemde in met doseringsaanbevelingen op basis van gewichtsklassen voor de pediatrische populatie, evenals met het voorstel voor de verschillende doseringsschema's, waarbij rekening werd gehouden met het argument dat "de keuze van het doseringsschema wordt bepaald door het heersende achtergrondniveau van resistentie en ook door factoren als de ernst van de infectie". In het licht van de resultaten van de recentste onderzoeken nam het CHMP echter een verklaring op dat de lagere doseringsschema's (2:1 en 4:1) niet geschikt zijn voor gebruik wanneer er een hoog risico bestaat dat de waarschijnlijke pathogenen een verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen bètalactamantibiotica hebben die niet wordt gemedieerd door bètalactamasen die gevoelig zijn voor remming door clavulaanzuur. De rubriek betreffende de dagdosis werd herzien en de leesbaarheid werd verbeterd. De tekst voor de dosering werd herzien met een doseringsrichtlijn voor het gebruik van Augmentin-suspensie bij kinderen ouder dan 6 jaar en met een gewicht lager dan 40 kg. Het CHMP maakte ook onderscheid tussen de 2:1-tabletten (en dispergeerbare tabletten) en de poeder voor orale suspensie. De ondergrens voor de tabletten is een lichaamsgewicht van 40 kg gebaseerd op de minimumdosis (250/125 mg driemaal daags) terwijl de ondergrens voor de leeftijd wordt vastgesteld op 6 jaar, op grond van de momenteel goedgekeurde 2:1-formuleringen.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 4:1 (ORAAAL)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over doses hoger dan 40/10 mg/kg/dag bij kinderen jonger dan 2 jaar. Bij volwassenen wordt de hogere dosering aanbevolen voor ernstige infecties, waaronder chronische en recidiverende urineweginfecties en ondersteluchtweginfecties. Bij kinderen wordt de hogere dosering aanbevolen voor infecties als otitis media, sinusitis, ondersteluchtweginfecties en urineweginfecties. Over het geheel genomen stemde het CHMP in met de doseringsaanbevelingen aan de hand van gewichtsklassen voor de pediatrische populatie, evenals het voorstel voor de verschillende doseringsschema's, waarbij rekening werd gehouden met het argument dat "de keuze van het doseringsschema wordt bepaald door het heersende achtergrondniveau

van resistentie en (in sommige lidstaten) ook door factoren als de ernst van de infectie". In het licht van de resultaten van de recentste onderzoeken nam het CHMP echter een verklaring op dat de lagere doseringsschema's (2:1 en 4:1) niet geschikt zijn voor gebruik wanneer er een hoog risico bestaat dat de waarschijnlijke pathogenen een verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen bètalactamantibiotica hebben die niet wordt gemedieerd door bètalactamasen die gevoelig zijn voor remming door clavulaanzuur. De rubriek betreffende de dagdosis werd herzien en de leesbaarheid werd verbeterd.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 7:1 (ORAAAL)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over doses hoger dan 45/6,4 mg/kg/dag bij kinderen jonger dan 2 jaar en voor deze populatie kunnen daarom geen doseringsaanbevelingen worden gedaan. Bij volwassenen wordt de hogere dosis aanbevolen voor ernstige infecties, waaronder chronische en recidiverende urineweginfecties en ondersteluchtweginfecties. Bij kinderen wordt de hogere dosering aanbevolen voor infecties als otitis media, sinusitis, ondersteluchtweginfecties en urineweginfecties. Over het geheel genomen stemde het CHMP ermee in en voegde een verklaring toe met daarin de voorgestelde behandeling uitgedrukt in termen van farmacokinetiek/farmacodynamiek en de prevalentie van resistentie binnen Europa.

De tekst betreffende de dagdosis werd herzien en de leesbaarheid werd verbeterd. De beschikbare gegevens die de twee- en driemaaldaagse behandelingen ondersteunen, werden weergegeven en de tweemaaldaagse behandeling werd aangemerkt als de standaarddosis en de driemaaldaagse behandeling als de hogere dosis *voor met name infecties als otitis media, sinusitis, ondersteluchtweginfecties en urineweginfecties*, wat de voorschrijvende arts de mogelijkheid biedt het geschiktste doseringsschema te kiezen op grond van klinische en lokale/regionale factoren.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 8:1 (ORAAAL)

Er zijn geen klinische gegevens voor kinderen jonger dan 1 maand. Voor deze populatie kunnen daarom geen doseringsaanbevelingen worden gedaan. Bij volwassenen wordt de hogere dosering aanbevolen voor ernstige infecties, waaronder chronische en recidiverende urineweginfecties en ondersteluchtweginfecties. Bij kinderen van 1 maand en ouder wordt de hogere dosering aanbevolen voor ernstiger infecties. Het CHMP adviseerde de intrekking van de aanbeveling om de behandelingen met de 2:1- en 4:1-verhouding te verdubbelen ten gunste van toepassing van de formuleringen met de hogere verhoudingen amoxicilline/clavulaanzuur als 7:1 en 8:1.

Gegevens die een specifieke vermelding ondersteunen van een aanvaardbare maximale dagdosis clavulaanzuur ontbreken. Aangezien een dagdosis van 375 mg als voldoende wordt beschouwd om de gevoelige bètalactamasen te remmen, was men de mening toegedaan dat de voorgestelde verklaring de situatie beter weergaf dan een vermelding van een maximale dagdosis. Het CHMP was het hiermee eens, aangezien het zou resulteren in een standaarddagdosis clavulaanzuur voor alle formuleringen van 125 mg clavulaanzuur per dosis. Deze standaarddagdosis mag niet worden overschreden en is in feite een maximale dagdosis voor een veilig gebruik van Augmentin. De standaarddosering is driemaal daags en het CHMP beperkte de lagere dosis tot infecties van huid en weke delen en niet-ernstige sinusitis.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 14:1 (ORAAAL – ES)

Augmentin met de verhouding 14:1 werd specifiek ontwikkeld voor toepassing bij kinderen (met een gewicht lager dan 40 kg) waarbij hogere concentraties amoxicilline noodzakelijk zijn, maar met dezelfde eenheidsdosis clavulaanzuur. Doseringaanbevelingen voor Augmentin ES worden ondersteund door gegevens over klinische veiligheid en werkzaamheid bij acute otitis media. Augmentin ES-suspensie wordt aanbevolen voor toediening als 90/6,4 mg/kg/dag verdeeld over twee

doses met een interval van 12 uur gedurende 10 dagen. Er zijn geen klinische gegevens voor amoxicilline/clavulaanzuur bij kinderen jonger dan 3 maanden.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 16:1 (ORAAL – SR)

Augmentin met de verhouding 16:1 werd ontwikkeld voor, en onderzocht met betrekking tot, specifieke indicaties bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder bij wie hogere concentraties amoxicilline ten opzichte van clavulaanzuur noodzakelijk zijn. Doseringsaanbevelingen voor Augmentin SR worden ondersteund door een grote hoeveelheid gegevens over klinische veiligheid en werkzaamheid. Augmentin SR speelt een belangrijke rol bij de behandeling van infecties, met name in landen en lokale gebieden met een hoge mate van resistentie van *S. pneumoniae*. De vergunninghouder besprak het doseringsschema en verklaarde dat het mechanisme van remming van bacteriële β -lactamasen door clavulaanzuur verschilt van dat van amoxicilline: terwijl amoxicilline een verbinding met sterk bactericide werking is die werkt door binding aan een of meer penicillinebindende eiwitten (PBP's) die betrokken zijn bij de celwandsynthese, is clavulaanzuur een competitieve irreversibele remmer van bepaalde intracellulaire bacteriële β -lactamasen en voorkomt het dat deze enzymen amoxicilline inactiveren. Efficiënte eradicatie van β -lactamaseproducerende organismen door amoxicilline/clavulaanzuur berust dus op een effectieve initiële remming van de β -lactamase door clavulaanzuur. Daarnaast biedt een "post- β -lactamase inhibitor effect" (PLIE) aanvullende ondersteuning voor de conclusie dat de remmende effecten van clavulaanzuur op β -lactamasen nog steeds aanzienlijk aanhouden als clavulaanzuur zelf effectief uit het serum is verdwenen. De klinische onderzoeken naar CAP en AECB bevestigden de werkzaamheid van Augmentin SR nog verder wat betreft de behandeling van infecties veroorzaakt door bètalactamaseproducerende *H. influenzae* en *M. catarrhalis*. De vergunninghouder was van mening dat de beschikbare gegevens bevestigden dat de behandeling met Augmentin SR voldoende clavulaanzuur bevat om volledige bescherming te bieden tegen door *H. influenzae* en *M. catarrhalis* geproduceerde bètalactamase. Het CHMP was het ermee eens dat de dosis van 125 mg clavulaanzuur tweemaal daags als geschikt wordt gezien voor remming van de bètalactamasen van *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 5:1 (INTRAVENEUS)

Profylaxe bij chirurgie met Augmentin intraveneus moet de patiënt beschermen gedurende de periode dat er risico van infectie bestaat. Duidelijke klinische tekenen van infectie bij chirurgie vereisen postoperatief een standaardkuur van intraveneuze of orale therapie. Het CHMP stemde ermee in de vermelding van toevoeging van alleen amoxicilline voor de 5:1-verhouding te schrappen, aangezien de 10:1-presentaties een geschikt alternatief vormen. De vergunninghouder stelde voor dat een toedieningsfrequentie hoger dan driemaal daags (elke 8 uur) in sommige lidstaten aangewezen is, afhankelijk van het type infectie of chirurgische ingreep. Het CHMP was het hiermee niet eens, aangezien de beperking tot driemaal daags is gebaseerd op de maximale dosis van clavulaanzuur die zonder duidelijk wetenschappelijk bewijs niet mag worden overschreden.

De toediening elke 12 uur van de 5:1-verhouding werd herzien voor de behandeling van infecties, waarbij in de meeste klinische onderzoeken een driemaaldaagse toediening werd beoordeeld. Bovendien zou tweemaaldaagse toediening van de 5:1-verhouding bij volwassenen (≥ 40 kg) niet de juiste farmacokinetiek/farmacodynamiek opleveren en de farmacokinetische parameters voor een intraveneuze dosis van 1,2 g zijn niet vastgesteld. Voor de driemaaldaagse intraveneuze dosis van 1,1 g amoxicilline/clavulaanzuur was echter sprake van een $T > MIC$ voor 40 % van het doseringsinterval voor pathogenen met een MIC van maximaal 4 $\mu\text{g/ml}$. Tweemaaldaagse toediening zou daarom waarschijnlijk niet het vereiste farmacokinetische/farmacodynamische doel bereiken dat noodzakelijk is om pathogenen met hogere MIC's te elimineren. Pathogenen met een hogere MIC komen vaker voor bij patiënten met ernstiger infecties en tweemaaldaagse intraveneuze toediening zou mogelijk tot slechtere uitkomsten kunnen leiden. Ten slotte werd de wijze van toediening bij kinderen

voor de 5:1-verhouding herzien, aangezien intraveneuze doses clavulaanzuur hoger dan 5 mg/kg niet worden aanbevolen en rubriek 4.2 al teksten bevat ten gunste van het gebruik van verschillende sterkten amoxicilline in het geval hogere doses amoxicilline noodzakelijk zijn.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING VOOR AUGMENTIN MET DE VERHOUDING 10:1 (INTRAVENEUS)

Profylaxe bij chirurgie met Augmentin intraveneus moet de patiënt beschermen gedurende de periode dat er risico van infectie bestaat. Duidelijke klinische tekenen van infectie bij chirurgie vereisen postoperatief een standaardkuur van intraveneuze of orale therapie. Op grond van het argument om de toevoeging van alleen amoxicilline voor de 5:1-verhouding te schrappen, werd informatie toegevoegd over verhoging van de dosis clavulaanzuur. De toedieningsfrequentie werd herzien, omdat deze niet hoger mag zijn dan driemaal daags (elke 8 uur), gebaseerd op de maximale dosis van clavulaanzuur die zonder duidelijk wetenschappelijk bewijs niet mag worden overschreden. In lijn met de eerdere bespreking van de toediening elke 12 uur wijzigde het CHMP de dosering voor de intraveneuze 10:1-verhouding dienovereenkomstig.

OVERSCHAKELING OP ORALE THERAPIE

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om in de samenvatting van de productkenmerken van een aantal Augmentin-formuleringen vermeldingen op te nemen over de mogelijkheid om voor een aantal indicaties van intraveneuze op orale behandeling over te schakelen, maar was van oordeel dat overschakeling van intraveneuze op orale therapie niet tot specifieke indicaties beperkt blijft en voor alle indicaties een optie moet zijn. Bovendien werd overschakeling van intraveneuze op orale therapie voor Augmentin 14:1 (ES) en 16:1 (SR) gezien als een waardevolle keuzemogelijkheid voor overschakeling van intraveneuze behandeling bij infecties waarbij PRSP het oorzakelijke micro-organisme is, of zou zijn, en waarbij orale voortzetting van de behandeling met Augmentin noodzakelijk is. Daarom werd door het CHMP voor alle intraveneuze formuleringen van Augmentin de volgende formulering goedgekeurd:

"Behandeling met Augmentin kan worden ingesteld met gebruik van een intraveneus preparaat en worden afgerond met een geschikte orale formulering die aangewezen wordt geacht voor de individuele patiënt."

DOSERING BIJ SPECIALE PATIËNTENPOPULATIES

Voor nierfunctiestoornis blijkt uit de gepubliceerde literatuur over de farmacokinetiek van amoxicilline en clavulaanzuur dat bij toediening aan patiënten met nierfunctiestoornis sprake is van een afname van de renale klaring van beide geneesmiddelen en dat een afnemende nierfunctie een sterkere invloed op de klaring van amoxicilline heeft dan op die van clavulaanzuur. De vergunninghouder is van mening dat er voor behandelingen met de 7:1- en 8:1-verhouding en de intraveneuze 10:1-verhouding onvoldoende gegevens zijn waarop een doseringsaanbeveling kan worden gebaseerd voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (<30 ml/min). In plaats daarvan worden voorschrijvende artsen erop gewezen de 4:1-verhouding te gebruiken, waarvoor therapeutische spiegels van clavulaanzuur in dergelijke gevallen gedetailleerd in de literatuur zijn beschreven. De vergunninghouder bevestigde ook dat de dosering voor de 4:1-verhouding bij patiënten met nierfunctiestoornis algemeen binnen de EU wordt aanbevolen. Voor leverfunctiestoornis zijn onvoldoende gegevens voor doseringsaanbevelingen; voorschrijvende artsen wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten bij toediening en de leverfunctie regelmatig te controleren. Er werd in rubriek 4.4 voor alle formuleringen een tekst opgenomen als herhaling dat Augmentin met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De rubriek "contra-indicaties" van de samenvatting van de productkenmerken definieert de situaties waarin het geneesmiddel om veiligheidsredenen niet aan de patiënt mag worden toegediend. De besproken contra-indicaties gelden voor alle Augmentin-verhoudingen. Met name de contra-indicaties die verwijzen naar mononucleose, ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen, naar de aanwezigheid van aspartaam in de suspensie voor oraal gebruik en overgevoeligheid voor amoxicilline, clavulaanzuur of voor een van de andere hulpstoffen, werden besproken. Het CHMP was van oordeel dat een contra-indicatie voor alle bètalactamantibiotica onterecht en onnodig beperkend zou zijn, waardoor mogelijk het gebruik van diverse bètalactamantibiotica zou worden uitgesloten bij patiënten aan wie deze veilig zouden kunnen worden toegediend. Er werd overeenstemming bereikt over de volgende verklaringen voor de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken om deze kwestie op te lossen:

"Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de penicillinen of voor een van de hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van een ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bètalactamantibioticum (bijv. een cefalosporine, carbapenem of monobactam).

Een voorgeschiedenis van geelzucht/leverfunctiestoornis toe te schrijven aan amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubriek 4.8)."

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deze rubriek bevat gedetailleerde informatie over de aandoeningen en speciale patiëntengroepen waarbij Augmentin met voorzichtigheid moet worden gebruikt. Voor alle formuleringen van Augmentin gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen, afgezien van een aantal formuleringsspecifieke verklaringen, zoals een specifieke verklaring voor de intraveneuze formulering die betrekking heeft op het natrium- en kaliumgehalte van Augmentin. In het bijzonder werden gegevens over nierfunctiestoornis, kristalurie en overgroei van schimmelinfecties en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) beoordeeld en er werden voorstellen voor een geharmoniseerde formulering gedaan. De vergunninghouder beoordeelde ook de aanvullende verklaringen in de samenvattingen van de productkenmerken van sommige lidstaten. De meeste verklaringen voldeden al aan de voorgestelde geharmoniseerde tekst of ontbeerden ondersteunend bewijs. Er werden verklaringen over de behandeling van oudere patiënten (>60 jaar), het mogelijke effect van amoxicilline op glucosetesten, glucosegalactosemalabsorptie en vals-positieve testresultaten met de Platelia-*Aspergillus*-antigeentest tijdens behandeling besproken. Concluderend kan worden gesteld dat overeenstemming werd bereikt over een geharmoniseerde formulering voor opname in de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die door het CHMP werd goedgekeurd.

Rubriek 4.5 – Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De interacties gelden voor alle Augmentin-verhoudingen. Amoxicilline wordt, net als andere bètalactamantibiotica, grotendeels via de nieren uitgescheiden en wordt niet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd; clavulaanzuur wordt gedeeltelijk door de lever omgezet en voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden. Bijgevolg zijn metabole geneesmiddelinteracties die de spiegels van een van de verbindingen aanzienlijk zullen beïnvloeden, waarschijnlijk niet van klinische betekenis. Het CHMP nam kennis van het uitgebreide literatuuronderzoek en de analyses van de beschikbare gegevens die door de vergunninghouder werden uitgevoerd, en stemde in met de tekst over orale anticoagulantia, maar verzocht de vergunninghouder een verklaring op te nemen over de interactie met methotrexaat. Het CHMP stemde in met een tekst waarin het gelijktijdige gebruik van probenecide en Augmentin wordt ontraden. De wetenschappelijke basis voor opname van een verklaring over de interactie met orale anticonceptiva werd beoordeeld en er is een gebrek aan bewijs voor een interactie tussen Augmentin en orale anticonceptiva.

Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding

De overgelegde informatie voor deze rubriek geldt voor alle Augmentin-verhoudingen. Het CHMP nam kennis van de uitgebreide analyses van de geautoriseerde teksten en de voorgestelde formuleringen, en concluderend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat het gebruik van Augmentin tijdens de zwangerschap moet worden vermeden, tenzij dit volgens de arts van essentieel belang is, en dat amoxicilline/clavulaanzuur alleen mag worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding na beoordeling van de baten-risicoverhouding door de verantwoordelijke arts. Het CHMP bereikte overeenstemming over een geharmoniseerde formulering voor opname in de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Voor alle Augmentin-verhoudingen was het CHMP van oordeel dat zich ongewenste effecten kunnen voordoen en nam aanbevelingen op in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

In de afgelopen jaren heeft de vergunninghouder een proactief proces ontwikkeld voor identificatie van signalen die duiden op een veiligheidsprobleem, dat bestaat uit een doorlopende beoordeling van belangrijke afzonderlijke gevallen, de beoordeling van samengevoegde gegevens over ongewenste voorvallen door middel van disproportionele analyses en de beoordeling van gepubliceerde medische literatuur. Het CHMP verzocht de gegevens over frequentie te gebruiken overeenkomstig de aanbevelingen in de richtlijn voor de samenvatting van de productkenmerken en beval een inleiding aan waarin de frequenties worden beschreven. De woordelijke omschrijving van de frequentie moet overeenkomen met de herziene QRD-templates en de frequenties moeten in een tabel worden geplaatst. Het CHMP keurde de voorgestelde tekst voor deze rubriek goed.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Het CHMP adviseerde de opname van de volgende tekst in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken:

"Verschijnselen en klachten van overdosering

Er kunnen zich gastro-intestinale verschijnselen en stoornissen van de vocht- en elektrolytenbalans voordoen. Kristalurie door amoxicilline, in sommige gevallen leidend tot nierfalen, is waargenomen (zie rubriek 4.4).

Convulsies kunnen zich voordoen bij patiënten met nierfunctiestoornis of bij degenen die hoge doses krijgen toegediend.

Van amoxicilline is gemeld dat het neerslaat in blaaskatheters, voornamelijk na intraveneuze toediening van hoge doses. De doorgankelijkheid moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Behandeling van intoxicatie

Gastro-intestinale verschijnselen kunnen symptomatisch worden behandeld, met aandacht voor de water-elektrolytenbalans.

Amoxicilline/clavulaanzuur kan door hemodialyse uit de circulatie worden verwijderd."

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Dit is een bijzonder belangrijke rubriek voor antibiotica. De vergunninghouder herzag de samenvattingen van de productkenmerken van Augmentin overeenkomstig de richtlijn van het CHMP betreffende de ontwikkeling van antibacteriële middelen. Er werden voorstellen gedaan voor elke subrubriek ("Werking" en "Resistentiemechanismen", "Farmacokinetische/farmacodynamische relatie" en "Breekpunten"). De EUCAST-breekpunten moeten precies worden aangehouden zoals geschreven door EUCAST en de lijsten van pathogenen voor alle formuleringen werden ook beperkt tot de pathogenen die belangrijk zijn voor de geharmoniseerde indicaties. Het CHMP keurde de volgende zin goed, die stelt dat de verhoudingen van Augmentin ES (14:1) en SR (16:1) kunnen worden gebruikt voor de behandeling van *S. pneumoniae* met verminderde gevoeligheid voor penicilline voor de goedgekeurde indicaties:

"Deze presentatie van amoxicilline/clavulaanzuur is geschikt voor de behandeling van Streptococcus pneumoniae die resistent zijn tegen penicilline uitsluitend met betrekking tot de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1)."

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De vergunninghouder besprak de farmacokinetische gegevens voor alle bestaande Augmentin-formuleringen, gegroepeerd aan de hand van hun respectieve verhoudingen. De gegevens vormen de basis voor de overeenkomende rubrieken in de voorgestelde geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken. Ook werden de ADME-eigenschappen van amoxicilline en clavulaanzuur, afzonderlijk en in combinatie, samengevat. Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder. Concluderend kan worden gesteld dat overeenstemming werd bereikt over een geharmoniseerde formulering voor opname in de geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken, die vervolgens door het CHMP werd goedgekeurd.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het CHMP nam kennis van de presentatie van de vergunninghouder en de samenvatting van de verschillende beschikbare gegevens voor deze rubriek en stemde in met een geharmoniseerde tekst die werd goedgekeurd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

De rubrieken 1, 2 en 3 moeten nationaal worden ingevuld, evenals de rubrieken 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 en 6.5. Voor rubriek 6.6 gelden "Geen bijzondere vereisten" voor het verwijderen van overtollige materialen.

BIJSLUITER EN LEESBAARHEIDSTESTS

De genoemde voorgestelde veranderingen voor de samenvattingen van de productkenmerken kwamen voldoende tot uiting in de bijsluiters, voor zover deze voor de patiënten relevant waren. Er werd ook een volledige PIQ-beoordeling uitgevoerd en de bijsluiter werd dienovereenkomstig herzien. De optie om tabletten Augmentin SR doormidden te breken voor gemakkelijker doorslikken werd beoordeeld en goedgekeurd. Er werd een volledige en uitvoerige leesbaarheidstest van de bijsluiter uitgevoerd en het CHMP was van oordeel dat de twee overgelegde leesbaarheidstrapporten, samen met de "bridging reports", aanvaardbaar zijn.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter betref,

- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CHMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Augmentin en geassocieerde namen (zie bijlage I).