

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV AUGMENTIN OCH ASSOCIERADE NAMN (SE BILAGA I).

Augmentin är ett väl etablerat och allmänt använt antibakteriellt kombinationsmedel som innehåller amoxicillin (i form av amoxicillintrihydrat) som är ett semisyntetiskt antibiotikum och klavulansyra (i form av kaliumsalt) som är en betalaktamashämmare. Amoxicillin/klavulansyra utvecklades ursprungligen för att uppfylla behovet av ett oralt bredspektrumantibiotikum som täckte betalaktamasproducerande patogener. Orala beredningar av Augmentin har funnits över hela världen sedan 1981 och intravenösa beredningar sedan 1984. Under årens lopp har proportionerna mellan amoxicillin och klavulansyra varierat för att återspegla behoven när det gäller förskrivning, förbättra dosbekvämligheten samt som svar på rekommendationerna för behandling av svårare infektioner eller infektioner orsakade av resistenta organismer. Amoxicillin verkar genom att hämma aktiviteten hos de transpeptidasenzymer som katalyserar korsbindningen av peptidoglykan i bakteriens cellvägg vilket gör att cellväggen försvagas och leder till att cellen sväller och spricker. Eftersom amoxicillin hydrolyseras lätt av betalaktamas innehåller Augmentin även klavulansyra som är en betalaktamashämmare som skyddar amoxicillin från att brytas ned och utvidgar dess antibakteriella spektrum till många bakterier som normalt är resistenta mot penicillin och cefalosporiner.

Ett stort antal olika beredningsvarianter av Augmentin med en ökande proportion amoxicillin i förhållande till klavulansyra är godkända för oral användning (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 och 16:1) och parenteral användning (5:1 och 10:1) hos vuxna och barn. Samtliga EU-godkännanden har beviljats genom nationell registrering vilket har resulterat i ett antal skiljaktigheter i produktinformationen, särskilt i avsnitten om indikationer och dosering. Ärendet hänsköts därför i syfte att analysera skiljaktigheterna i de nationellt godkända produktresuméerna och därefter harmonisera produktresuméerna inom hela EU. Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade och analyserade ett antal indikationer med hjälp av det inlämnade materialet, bland annat globala faktablad, artiklar, relevanta studier och rådande klinisk praxis. Nytt/riskbedömningen för de beredningar som är godkända i olika medlemsstater var genomförd med utgångspunkt från befintligt resistensmönster i de medlemsstater där läkemedlet säljs. Den nytta/riskbedömning som CHMP genomförde tar inte upp frågan om användning av dessa läkemedel på andra marknader där resistensmönstret kan avvika.

Innehavaren av godkännande för försäljning angav motiv för de olika beredningarna som grupperades enligt proportionen mellan amoxicillin och klavulansyra oavsett styrka och läkemedelsform inom varje grupp av proportioner. När det gäller avsnitt 4.1 och 4.2 i produktresumén diskuteras den föreslagna texten för beredningar med samma proportion mellan amoxicillin och klavulansyra i ordningsföljd med den lägsta proportionen först (2:1) upp till den högsta proportionen för oral användning (16:1) fram till proportionen 10:1 för intravenös (IV) användning. När det gäller andra avsnitt i produktresumén och bipacksedeln kan den föreslagna texten tillämpas för alla beredningar oavsett proportion, om inget annat anges. Vid utvärderingen identifierades obesvarade frågor som innehavaren av godkännande för försäljning skulle ta ställning till.

2.1 Kritisk utvärdering

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Före harmoniseringen grupperades indikationerna för de olika proportionerna enligt följande:

- Orala beredningar med lägre proportioner (2:1, 4:1 och 7:1), i stort sett godkända för samma indikationer.
- Två proportioner för intravenös användning (5:1 och 10:1), godkända för samma indikationer.
- Augmentin ES (extra styrka) och SR (fördröjd frisättning), utvecklade för att uppfylla specifika kliniska behov vid förekomst av resistenta patogener. Dessa indikationer skiljer sig åt från indikationerna för beredningar med lägre proportioner.

- Beredningarna med proportionen 8:1 för allmän användning hos en population med friska njurar, endast godkänt i Frankrike, i samband med landets egna indikationer.

VANLIGA TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED OLIKA PROPORTIONER

Tonsillit

Innehavaren av godkännande för försäljning tillstod att Augmentin inte är förstahandsmedel vid behandling av akut streptokocktonsillit men det rekommenderas som ett möjligt alternativ vid behandling av patienter med flera återkommande episoder av streptokocktonsillit eftersom Augmentin har påvisats ha stor framgång vid avdödning av streptokocker från näsa-svalg. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg därför att Augmentin är effektivt för behandling av recidiverande tonsillit eftersom det är effektivt och allmänt använt för övre luftvägsinfektioner generellt sett och dessutom verksamt mot grampositiva och gramnegativa kocker och anaeroba. Klavulansyra skyddar dessutom amoxicillin från att inaktiveras då infektionerna kan vara polymikrobiella eller vid eventuell närvaro av betalaktamasproducerande icke-patogener. CHMP noterade att tonsillit/faryngit och okomplicerad sinusit ofta är virusorsakad och om den är bakterieorsakad är den vanligaste patogenen *S. pyogenes*, som alltid är penicillin känslig, och som ska behandlas med enbart amoxicillin eller med penicillin. Behandling av recidiverande tonsillit med Augmentin baseras på antagandet att betalaktamaser från andra bakterier i munhålan utsöndrar sin betalaktamas i omgivningen varvid oskyddade penicilliner inaktiveras. CHMP enades om att de tillgängliga bevisen för denna indikation är otillräckliga utan stöd från kliniska data och strök därför indikationen för alla beredningar.

Sepsis

CHMP krävde att indikationen sepsis generellt skulle återkallas eftersom fokus för septikemin måste behandlas på adekvat sätt och därför kan denna indikation inte godtas. Innehavaren av godkännande för försäljning gick med på att stryka indikationen sepsis från alla beredningar för oral och parenteral användning i produktresumén.

VANLIGA TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONERNA 2:1, 4:1, 7:1 OCH 8:1 (ORAL)

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog samma indikationer för proportionerna 2:1, 4:1, 7:1 och 8:1 och dessa diskuteras samtidigt. Ekvivalens mellan de olika doseringsregimerna har bekräftats i randomiserade, kliniska studier hos vuxna för flera samhällsförvärvade infektioner och hos barn.

Urogenitala infektioner

CHMP kom fram till att denna allmänna indikation inte är godtagbar eftersom varken amoxicillin/klavulansyra eller amoxicillin för närvarande är indicerade för behandling av sjukdomar orsakade av *N. gonorrhoeae*. Efter utvärdering av svaret från innehavaren av godkännande av försäljning enades CHMP om att Augmentin är ett lämpligt läkemedel för de sökta indikationerna cystit och pyelonefrit. Trots att många patogener som är viktiga för urinvägsinfektioner uppvisar en resistensfrekvens på > 10 procent mot Augmentin anses det vara ett lämpligt alternativ eftersom alla antimikrobiella medel med denna indikation har samma problem och valet av medel beror på patienten och den epidemiologiska situationen. CHMP antog indikationerna "Cystit" och "Pyelonefrit".

Intraabdominell sepsis

Amoxicillin/klavulansyra rekommenderas inte vid intraabdominell sepsis. Empirisk antibakteriell behandling måste ge bredspektrumskydd mot både aeroba och anaeroba patogener. Augmentin har den relevanta farmakokinetiken och farmakodynamiken som torde förutsäga klinisk effekt mot grampositiva och många gramnegativa patogener, bland annat anaeroba patogener, och tränger väl in i peritoneum. Dessa egenskaper gör att det är ett lämpligt antibiotikum för intraabdominella infektioner. CHMP godkände uppgifterna och motiveringen från innehavaren av godkännande för försäljning, särskilt styrker den polymikrobiella arten av intraabdominella infektioner och den senaste användningen av Augmentin i kontrollerade studier användningen av Augmentin för både initial

empirisk intravenös behandling och fortsatt oral behandling efter byte från intravenös behandling. Detta får ytterligare stöd i flera vägledande dokument och CHMP antog indikationen ”*Intraabdominella infektioner*” för de intravenösa beredningarna av Augmentin.

Övre luftvägsinfektioner

CHMP noterade de kliniska studierna som jämförde effekten av de olika dosregimerna för amoxicillin/klavulansyra vid recidiverande tonsillit och ett antal nationella riktlinjer som rekommenderar Augmentin eller penicillin + betalaktamashämmare som förstahandsbehandling vid akut mediaotit (AOM), vanligtvis en bakteriell superinfektion, med purulent eller mikropurulent vätska i mellanörat. AOM är sällsynt hos vuxna men bakterierna är samma som hos barn och behandlingsalternativen skiljer sig inte åt. En rekommenderad behandling är amoxicillin/klavulansyra, särskilt om det inte finns några bakteriologiska markörer. När det gäller andra infektioner än akut mediaotit rekommenderas vanligtvis inte initial antibiotikabehandling. Allmänt sett är indikationen väl etablerad och CHMP kom fram till att indikationen bör begränsas till ”*akut mediaotit*”.

Nedre luftvägsinfektioner och akut bronkit

Enligt riktlinjer ska antibiotikabehandling övervägas för patienter med nedre luftvägsinfektioner i följande fall: misstänkt eller verifierad pneumoni, enstaka exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), patienter > 75 år med feber, hjärtsvikt, diabetes mellitus eller allvarlig neurologisk störning. Dessa indikationer är godkända i alla EU-länder och i många nationella riktlinjer anges Augmentin som en effektiv behandling. När det gäller akut bronkit hos barn anger riktlinjerna att antibiotikabehandling inte visat några fördelar jämfört med placebo för den genomsnittliga patienten inom primärvården med en okomplicerad övre luftvägsinfektion utan misstanke om pneumoni. I en Cochrane-översikt påvisades att antibiotikabehandling för patienter med akut bronkit hade blygsamma effektfördelar som inte uppvägde biverkningarna av behandlingen. CHMP konstaterade att de flesta fall av akut bronkit är virusorsakade och var av åsikten att det är tveksamt om det finns ett systematiskt behov av antibiotikabehandling. Innehavaren av godkännande för försäljning gick med på att återkalla indikationen akut bronkit eftersom ordalydelsen ”*Akut exacerbation av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)*” återspeglar indikationen på ett mer adekvat sätt.

Hud- och mjukdelsinfektioner

CHMP noterade att amoxicillin/klavulansyra har utvärderats vid okomplicerade fall av hud- och mjukdelsinfektioner, bland annat tillstånd som sårinfektioner, abscess, cellulit, furunkulos och impetigo. Ett antal jämförande och icke jämförande studier av hud- och mjukdelsinfektioner har utförts på vuxna och barn. När det gäller cellulit ansåg CHMP att behandlingen av ett typiskt fall av erysipelas eller cellulit bör inkludera ett antibiotikum som är verksamt mot streptokocker och ansåg därför att amoxicillin/klavulansyra kan utgöra ett alternativ vid behandling av okomplicerade hud- och mjukdelsinfektioner. När det gäller djurbett beror administreringen av orala eller parenterala antibiotika på hur djupt och allvarligt såret är och hur lång tid som förflutit sedan bittet ägde rum. CHMP godkänner att amoxicillin/klavulansyra allmänt används som förstahandsmedel vid behandling av djurbett och antog därför följande ordalydelse: ”Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett samt svår tandabscess med cellulitutbredning”.

Skelett- och ledinfektioner

Skelettinfektioner utgör en diagnostisk och terapeutisk utmaning eftersom många exogena och endogena faktorer bidrar till att en skelett- eller ledinfektion uppstår. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll inga data som stöd för denna indikation men föreslog att indikationen omklassificerades till osteomyelit och gav en utförlig motivering tillsammans med en diskussion om farmakokinetik och farmakodynamik. Uppgifter om några hundratal patienter och en sammanfattning av de kliniska uppgifter som styrker behandlingen av osteomyelit lämnades in. Säkerhetsdata tyder på att en förlängd administreringstid inte ökar biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad jämfört med kortare behandlingar. Det finns ingen samstämmighet om lämplig behandlingstid eftersom det är viktigt att ta hänsyn till andra faktorer som infektionens omfattning, typen av patogen, den kliniska responsen och eventuella bakomliggande riskfaktorer, utan de nuvarande produktresuméerna föreskriver enbart att patienter som behandlas längre än 14 dagar noggrant bör övervakas. Innehavaren

av godkännande för försäljning kom fram till att behandling med Augmentin för osteomyelit initialt bör vara parenteral och därefter övergå till oral behandling. Augmentin anses lämpligt vid behandling av osteomyelit eftersom det har lämpliga PK/PD-egenskaper, har effekt mot meticillin-känsliga stafylokocker (MSSA), skydd mot gramnegativa bakterier (känsliga isolat) och även anaerober vid polymikrobiella infektioner. De intravenösa och orala beredningarna underlättar byte eller sekventiell terapi från initial intravenös behandling till efterföljande oral behandling. CHMP godkände argumenten och instämde i Augmentins lämplighet för indikationen. CHMP antog följande lydelse:

”Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.”

Ingående diskussioner fördes även om behandlingstiden och CHMP enades om att ändra avsnitt 4.2 i produktresumén. CHMP antog följande lydelse:

”Behandlingstiden ska fastställas med hänsyn till patientens svar på behandlingen. Vissa infektioner (t.ex. osteomyelit) kräver längre behandlingstid. Behandlingen bör inte pågå längre än 14 dagar utan förnyad medicinsk bedömning. Se även avsnitt 4.4 om förlängd behandlingstid.”

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 2:1 (ORAL)

Proportionen 2:1 är en väl etablerad doseringsregim i många länder och har undersökts i många kliniska studier, som i många fall utförts av oberoende forskningsgrupper och individer. Uppgifterna är till stor del hämtade från den omfattande litteratur som publicerats och innefattar jämförande data med andra antibakteriella medel mot ett antal infektioner för vilka Augmentin indiceras. Innehavaren av godkännande för försäljning presenterade en översyn av de i dag godkända indikationerna och diskuterade varje grupp av indikationer med hänvisningar till klinisk utveckling, kliniska studier och riktlinjer. De huvudsakliga indikationerna som diskuterades för Augmentin 2:1 inkluderade urogenitala infektioner, luftvägsinfektioner och hud- och mjukdelsinfektioner. Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade även farmakokinetik och farmakodynamik vid proportionen 2:1 och fastställde att tiden över den minsta inhibitoriska koncentration ($T > MIC$) är en bestämningsfaktor för verkningsgraden hos betalaktamantibiotika.

CHMP övervägde indikationerna för proportionen 2:1 mot bakgrund av de orsakande bakteriernas allt större resistens och risken för underdosering vid behandling av bakterier med högre MIC-värden och resistensutveckling. Mönstret vid utveckling av penicillin-känsliga stammar och de aktuella resistensfrekvenserna skiljer sig markant åt inom Europa och har även förändrats över tid. Dessutom bör även antalet stammar med intermediär känslighet för penicillin tas i beaktande vilket skapar ett behov av höga koncentrationer av amoxicillin. Däremot har nivån av penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) inte ändrats över tid i vissa länder där penicillin-känslighetsutvecklingen hos *S. pneumoniae* från samhällsförvärvade luftvägsinfektioner och från bakteriemi inte visade några belägg för en ökning av penicillin-känslighet över tid. Detta tyder på att de lägre doserna amoxicillin som används enligt några rådande godkända doseringsregimer är lämpliga. Innehavaren av godkännande för försäljning kom fram till att PK/PD-data styrker fortsatt användning av den orala beredningen 2:1 och att den fortsätter att vara verksamt mot många patogener.

Vid utarbetandet av förslagen till ett antal harmoniserade indikationer som kan behandlas med proportionerna 2:1 och 4:1 har innehavaren av godkännande för försäljning tagit hänsyn till kliniska data, $T > MIC$ -värden, lokala och nationella riktlinjer samt publikationer i faktagranskade facktidsskrifter. De olika proportionerna ger förskrivaren valmöjligheter vid behandling av infektioner beroende på infektionens art, relevanta patientfaktorer och även lokal eller regional känslighet hos de sannolika patogenerna. Tid över minsta inhibitorisk koncentration ($T > MIC$) är en av de viktigaste bestämningsfaktorerna för verkningsgraden hos betalaktamantibiotika. Detta har påvisats i *in-vitro*-studier, *in-vivo* i många djurmodeller och har bekräftats av kliniska prövningsdata. Resistensen mot amoxicillin hos *S. pneumoniae* är för närvarande låg i ett antal medlemsstater, med flertalet MIC-värden på ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. PK/PD-analyser förutsäger att den orala beredningen av

Augmentin 2:1 (250/125 mg) administrerat tre gånger dagligen skulle uppnå maximal avdödning av *S. pneumoniae*-stammar med amoxicillin eller amoxicillin/klavulansyra med MIC-värden på $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ medan proportionen 4:1 (500/125 mg) administrerat tre gånger dagligen skulle vara effektivt mot stammar med MIC-värden på $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Publicerade PK/PD-data för amoxicillin styrker därför fortsatt effektivitet mot många patogener för orala beredningar av Augmentin 250/125 mg (2:1) som administreras tre gånger dagligen och 500/125 mg (4:1) som administreras tre gånger dagligen.

Dessutom behövs endast en mycket liten koncentration av klavulansyra (0,12 mg/l) för att återställa känsligheten hos dessa isolat för amoxicillin. Enhetsdosen av klavulansyra (125 mg) för proportionerna 2:1 och 4:1 är densamma som för de andra orala beredningarna av Augmentin och denna koncentration är tillräcklig för att hämma målbetalaktamaserna. Följaktligen kommer den dagliga dosen av klavulansyra att bero på administreringsfrekvensen och inte beredningen. Innehavaren av godkännande för försäljning kom fram till att alla tillgängliga vetenskapliga belägg, kliniska data, $T > \text{MIC}$ -värden, riktlinjer och publikationer visar att Augmentin i proportionerna 2:1 och 4:1 är effektivt vid ett stort antal indikationer och ger lämpligt kliniskt skydd mot de viktiga patogener som är delaktiga i dessa infektioner. Tillgängligheten av proportionen 2:1 ger även fortsättningsvis klinikerna ett värdefullt bredspektrumantibiotikum som är lämpligt vid behandling av ett antal bakteriella infektioner hos vuxna och barn, särskilt inom områden med låga resistensnivåer där målorganismerna har kvar sin känslighet för denna proportion. På samma sätt är proportionen 4:1 en väl etablerad doseringsregim som utgör ett värdefullt behandlingsalternativ vid såväl lätta till medelsvåra som svårare infektioner inom områden där bakteriell resistens inte anses vara av signifikant betydelse.

CHMP ansåg att dosen på 125 mg tre gånger dagligen inte bör överskridas på grund av de kända biverkningarna hos klavulansyra och PK/PD-profilen för denna betalaktamashämmare. Följaktligen är 750 mg/dag den högsta administrerade dosen amoxicillin i proportionen 2:1. Enligt uppgifterna är denna dagliga dos enbart lämplig för patogener med ett värde för MIC_{90} på $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, dvs. patogener där tiden över MIC är ≥ 40 procent. Därför är proportionen 2:1 lämplig för områden som för närvarande inte har större problem med penicillinokänsliga pneumokocker. CHMP uttryckte oro över risken för framtida decentraliserade förfaranden/förfaranden för ömsesidigt erkännande där medlemsstater som inte har tillgång till proportionen 2:1 och som har problem med penicillinokänsliga pneumokocker kan anmodas godkänna dem. I syfte att förekomma en sådan situation slog CHMP fast att:

*”Alla förekommande beredningsvarianter av Augmentin är inte lämpliga för användning i alla EU-länder. Vid valet av vilken beredningsvariant som ska användas i respektive medlemsstat måste man i varje enskilt fall ta hänsyn till förekomsten av vissa typer av bakteriell resistens, vilken varierar avsevärt mellan EU-länderna och utan tvivel kommer att ändras över tid. Framtida ansökningar om godkännande för försäljning av beredningsvarianter av Augmentin bör därför åtföljas av en diskussion om lämpligheten hos dessa särskilda beredningsvarianter i de utvalda berörda medlemsstaterna. I synnerhet bör förekomsten av penicillinokänsliga pneumokocker i alla berörda medlemsstater diskuteras samt lämpligheten hos den administrerade amoxicillindosen i beredningskandidaterna för att behandla dessa organismer. Exempelvis är tablettorna 250/125 mg inte lämpliga för användning i en medlemsstat där det är vanligt med penicillinokänsliga eller penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae*. Orsaken är att den dagliga amoxicillindosen som administreras med denna beredningsvariant (750 mg) är otillräcklig för att behandla dessa bakterier. Inte heller rekommenderas dubblering av den dagliga dosen av antalet tabletter med 250/125 mg för att uppnå högre dagliga doser av amoxicillin eftersom det resulterar i att onödigt höga doser av klavulansyra administreras. Därför bör en alternativ beredningsvariant av Augmentin väljas.”*

CHMP övervägde även diskussionen om de vanliga indikationerna för proportionerna 2:1, 4:1, 7:1 och 8:1 och godkände och antog följande harmoniserade ordalydelse för de harmoniserade produktresuméerna:

- Akut bakteriell sinuit (adekvat diagnostiserad)

- *Cystit*
- *Pyelonefrit*
- *Cellulit*
- *Djurbett*
- *Svår tandabscess med cellulitutbredning.*

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 4:1 (ORAL)

Hittills har proportionen 4:1 godkänts i stor utsträckning i Europa och godkännandet 1984 för doser som administreras tre gånger dagligen styrks genom kliniska studier av barn och vuxna. Innehavaren av godkännande för försäljning angav de indikationer som för närvarande var godkända och diskuterade i synnerhet indikationerna för urogenitala infektioner, abdominella infektioner, luftvägsinfektioner och hud- och mjukdelsinfektioner samt citerade åtskilliga studier och riktlinjer som rekommenderade användning av proportionen 4:1. Innehavaren av godkännande för försäljning drog slutsatsen att behandlingen med Augmentin 4:1 har stöd för de begärda indikationerna och utgör ett värdefullt alternativ för patienter och förskrivare vid behandling av såväl lätta till medelsvåra som svårare infektioner inom områden där bakteriell resistens inte anses vara av signifikant betydelse. Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade de framlagda argumenten för proportionen 2:1 och ansåg att orala beredningar i proportionen 4:1 är verksamma mot många patogener och att dess användning är motiverad.

CHMP instämde i den huvudsakliga slutsatsen som innehavaren av godkännande för försäljning drog, men nya studier som jämförde effekten mellan proportionerna 4:1 och 8:1 visar emellertid att proportionen 4:1 är klart sämre när bakterier med högre MIC-värden är orsakande agens. När det gäller de indikationer som redan diskuterats för proportionen 2:1 är den enda skillnaden en ökad dos på 0,5 g amoxicillin tre gånger dagligen (vuxna). Det är tydligt att den ökade amoxicillindosengör denna proportion mer lämplig än proportionen 2:1 och denna proportion kan vara lämplig för vissa indikationer, åtminstone inom vissa områden. Det främsta problemet är mycket stora regionala och till och med lokala skillnader inom Europa och inom länderna. Innehavaren av godkännande för försäljning höll en allmän diskussion om skälen till att använda Augmentin 2:1 och 4:1. CHMP diskuterade proportionen 4:1 ytterligare och noterade att den dagliga maximidosen av amoxicillin är 1 500 mg. Enligt uppgifter från innehavaren av godkännande för försäljning är denna dagliga dos enbart lämplig för patogener med ett värde för MIC₉₀ på $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, dvs. enbart för dessa patogener är den nödvändiga tiden över MIC är ≥ 40 procent. Följaktligen anses proportionen 4:1 ineffektiv mot penicillinresistenta *S. pneumoniae*.

CHMP övervägde även diskussionen om de vanliga indikationerna för proportionerna 2:1, 4:1, 7:1 och 8:1 och godkände och antog följande harmoniserade ordalydelse för de harmoniserade produktresuméerna:

- *Akut bakteriell sinuit (adekvat diagnostiserad)*
- *Akut mediaotit*
- *Akut exacerbation av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)*
- *Samhällsförvärd pneumoni*
- *Cystit*
- *Pyelonefrit*
- *Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, svår tandabscess med cellulitutbredning*
- *Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.*

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 7:1 (ORAL)

Proportionen 7:1 utvecklades för administrering två gånger dagligen för bättre bekvämlighet och därmed bättre efterlevnad av den ursprungliga lägre proportionen med doseringsregimen tre gånger dagligen, på grund av olägenheten att administrera en dos mitt på dagen och även eftersom

administrering två gånger dagligen hade utvecklats till standarddosregim framför tre gånger dagligen. Denna proportion godkändes under 90-talet. När det gäller suspension för både vuxna och barn kvarstår enhetsdosen av klavulansyra oförändrad men ges nu i stället två gånger dagligen i stället för tre vilket fortfarande är tillräckligt för att skydda amoxicillin från verkan från betalaktamas. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade en förteckning över de för närvarande godkända indikationerna och diskuterade särskilt användningen vid hud- och mjukdelsinfektioner och recidiverande tonsillit, mediaotit, sinuit, nedre luftvägssjukdomar och urinvägssjukdomar samt övre luftvägssjukdomar och urogenitalinfektioner. Därutöver diskuterades PK/PD-förhållandet som påvisade den bakteriologiska ekvivalensen mellan beredningar med administrering två gånger respektive tre gånger dagligen. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att proportionen 7:1 var väl etablerad inom klinisk praxis och lämnade en förteckning över riktlinjer som rekommenderade Augmentin, och kom fram till att tillgängligheten av proportionen 7:1 ger klinikerna ett värdefullt bredspektrumantibiotikum som är lämpligt vid behandling av ett antal bakteriella infektioner hos vuxna och barn. Indikationerna får stöd genom kliniska data, T>MIC-värden och publicerade artiklar i faktagranskade artiklar.

CHMP övervägde även diskussionen om de vanliga indikationerna för proportionerna 2:1, 4:1, 7:1 och 8:1 och enades om och antog följande harmoniserade ordalydelse för de harmoniserade produktresuméerna:

- Akut bakteriell sinuit (adekvat diagnostiserad)
- Akut mediaotit
- Akut exacerbation av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- Samhällsförvärd pneumoni
- Cystit
- Pyelonefrit
- Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, svår tandabscess med cellulitutbredning
- Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 8:1 (ORAL)

Proportionen 8:1 för Augmentin godkändes 1990 och utvecklades som svar på oron över den ökande förekomsten av resistent *S. pneumoniae*-stammar i Frankrike, i synnerhet bland små barn med akut mediaotit. Vid den tiden var Augmentin i proportionen 4:1 allmänt använt för behandling av infektioner hos barn. Den lägre dosen av amoxicillin som proportionen 4:1 innehöll ansågs inte tillräcklig för att uppnå de MIC-nivåer för amoxicillin som krävdes för att avdöda *S. pneumoniae*-stammar med reducerad penicillinkänslighet. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll en förteckning över de indikationer som för närvarande är godkända och diskuterade uppgifter från kliniska prövningar på barn och vuxna vid behandling av mediaotit och urinvägssjukdomar som påvisade bioekvivalens mellan dosregimen för vuxna med proportionen 8:1 jämfört med för barn med proportionen 8:1 samt effekten av proportionen 8:1 vid administrering två gånger dagligen hos vuxna. Följaktligen har nu denna dosregim blivit väl etablerad i Frankrike vid behandling av luftvägsinfektioner hos vuxna, inklusive samhällsförvärd pneumoni (CAP), akut exacerbation av kronisk bronkit (AECB), akut bronkit, AOM och sinuit. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade även en förteckning över ett antal publicerade studier och diskuterade andra indikationer, som hud- och mjukdelsinfektioner (SSTI), skelett- och ledinfektioner, abdominella infektioner, bäckeninflammation, urinvägsinfektioner och tandinfektioner. Slutligen diskuterade innehavaren av godkännande för försäljning PK/PD-förhållandet vid proportionen 8:1 och fastställde att det genomsnittliga värdet för steady state T>MIC förutsäger att denna beredning administrerad tre gånger dagligen uppnår maximal avdödning av *S. pneumoniae*-stammar med MIC-värden för amoxicillin eller amoxicillin/klavulansyra på $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, och har viss effekt mot stammar med MIC-värden på $4 \mu\text{g/ml}$. När det gäller svåra infektioner och för patogener med högre MIC-värden är proportionen 8:1 verksamt för många av de avsedda patogenerna. Innehavaren av godkännande för försäljning kom fram till att proportionen 8:1 vore lämpligare än 4:1 för behandling av vissa infektioner och in vivo-resultat styrker PK/PD-förutsägelsen att Augmentin 8:1 kommer att vara

effektivt mot infektioner orsakade av *S. pneumoniae* med höga MIC-värden för amoxicillin (2-4µg/ml).

CHMP slutsats var att proportionen 8:1 är jämförbar med 7:1 när det gäller effekt- och säkerhetsdata. CHMP övervägde även diskussionen om de vanliga indikationerna för proportionerna 2:1, 4:1, 7:1 och 8:1 och godkände och antog följande harmoniserade ordalydelse för de harmoniserade produktresuméerna:

- *Akut bakteriell sinuit (adekvat diagnostiserad)*
- *Akut mediaotit*
- *Akut exacerbation av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)*
- *Samhällsförvärd pneumoni*
- *Cystit*
- *Pyelonefrit*
- *Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, svår tandabscess med cellulitutbredning*
- *Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.*

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 14:1 (ORAL – ES)

Augmentin ES (extra styrka), suspension för barn, utvecklades med hjälp av kliniska studier över AOM (akut mediaotit) och PK/PD-data från djurmodeller för att ge bättre avdödning av penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) med MIC-värden för penicillin upp till och med 4 µg/ml. Denna proportion uppfyllde ett medicinskt behov som framkommit i behandlingsriktlinjerna, där ökade doser av amoxicillin rekommenderades vid behandling av luftvägssjukdomar, särskilt inom områden med hög förekomst av resistenta *S. pneumoniae*, i synnerhet penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*). Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade en förteckning över de i dag godkända indikationerna och diskuterade luftvägssjukdomar, AOM, samhällsförvärd pneumoni, tonsillofaryngit och sinuit, hud- och mjukdelsinfektioner (SSTI) och urinvägssjukdomar. Innehavaren av godkännande för försäljning gick med på att återkalla indikationen hud- och mjukdelsinfektioner och tonsillofaryngit samt den initialt föreslagna indikationen urinvägssjukdomar.

Utvecklingen av Augmentin ES (14:1) baserades på PK/PD-data liksom studier om klinisk effekt och säkerhet där en ökad dos av amoxicillin gavs två gånger dagligen medan samma dos av klavulansyra behölls som i Augmentin med den befintliga proportionen 7:1. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att indikationen fick stöd genom kliniska data, PK/PD-data och publicerade artiklar och därmed adekvat för denna proportion. CHMP noterade att Augmentin ES undersökts för användning hos barn med persisterande eller recidiverande akut mediaotit där det finns risk för förekomst av betalaktamasproducerande stammar eller *S. pneumoniae* med reducerad penicillinkänslighet. På grund av sådana läkemedelsresistenta patogener skulle denna högdosberedning kunna vara godtagbar för behandling av CAP. Eftersom ingen dokumentation tillhandahölls som styrkte andra indikationer än AOM och CAP bör emellertid övriga indikationer strykas. Innehavaren av godkännande för försäljning erkände att fas-III-programmet endast undersökte AOM och att övriga indikationer, inklusive CAP, ABS (akut bakteriell sinuit) och SSTI hade extrapolerats baserat på PK/PD-principer eftersom resultaten från studierna av AOM visat att PK/PD-konceptet predicerar det kliniska resultatet. Innehavaren av godkännande gav omfattande motiveringar för att behålla indikationen akut bakteriell sinuit.

CHMP fann att det på grund av bristen på effektdata saknas stöd för att effekt vid AOM också ska kunna sägas gälla vid ABS. När det gäller CAP ansågs proportionen 14:1 vara lämplig för att täcka penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*). Även om det saknas kliniska data om effekten på CAP hos barn anses det möjligt att extrapolera från erfarenheterna hos vuxna. Det ansågs dessutom att användningen av Augmentin bör begränsas till indikationer där båda komponenterna krävs. Eftersom Augmentin ES undersöktes för behandling av penicillinresistenta pneumokocker

(*Streptococcus pneumoniae*) bibehölls en text som upplysning till förskrivare att denna proportion är lämplig att använda vid behandling av infektioner orsakade av, eller som misstänks vara orsakade av, penicillinresistenta pneumokocker. Sammanfattningsvis godkände och antog CHMP följande harmoniserade ordalydelse att infogas i de harmoniserade produktresuméerna.

”Augmentin är indicerat för behandling av följande av infektioner hos barn 3 månader eller äldre och som väger under 40 kg, orsakade av, eller som misstänks vara orsakade av, penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- Akut mediaotit
- Samhällsförvärd pneumoni.”

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 16:1 (ORAL – SR)

Efter införandet av dosering av Augmentin tre gånger respektive två gånger dagligen har en betydande generell ökning av luftvägspatogenernas penicillinresistens ägt rum. I många riktlinjer för indikationer som samhällsförvärd pneumoni (CAP) och akut bakteriell rinosinuit (ABRS) rekommenderades därför högre doser av amoxicillin för att säkerställa fortsatt utrotning av infektioner orsakade av resistenta patogener och för att reducera risken för spridning. Augmentin SR (fördröjd frisättning) utvecklades därför för att uppfylla detta nya medicinska behov. Augmentin SR är en farmakokinetiskt starkare beredning som har utvecklats för att maximera farmakokinetiken/farmakodynamiken (PK/PD) och ge en effektivare behandling mot patogener med reducerad känslighet för amoxicillin och penicillin, särskilt *S. pneumoniae*. Tabletten består av ett skikt amoxicillintrihydrat (562,5 mg) och klavulansyra (62,5 mg) med omedelbar frisättning och ett skikt natriumamoxicillin (437,5 mg) med fördröjd frisättning. Farmakokinetiken för klavulansyra-komponenterna är densamma som för de konventionella beredningarna av Augmentin. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll en förteckning över de för närvarande godkända indikationerna för Augmentin SR och diskuterade ingående ett antal indikationer samt även PK/PD där man slog fast att *in vivo*-data styrker effekten av Augmentin SR med amoxicillin mot infektioner orsakade av *S. pneumoniae* med höga MIC-värden (4–8 µg/ml). Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att fas III-resultaten bekräftade den förutsagda effekten av Augmentin SR i klinisk miljö och återopade ett antal riktlinjer för Augmentin SR i klinisk användning.

CHMP noterade att man hade tillämpat PK/PD-principer vid framtagningen av denna proportion men att ingen egentlig PK/PD-analys hade utförts i den kliniska databasen. Innehavaren av godkännande för försäljning bemötte detta med att Augmentin SR hade tagits fram för att lösa ett ouppfyllt medicinskt behov (avdödning av penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) med MIC-värden för penicillin på ≥ 2 µg/ml vid luftvägsinfektioner) och att det kliniska utvecklingsprogrammet omfattade farmakokinetiska studier för att utvärdera de förstärkta farmakodynamiska egenskaperna. De uppgifter som granskades visar de kliniska fördelarna med SR-beredningen och utgör den vetenskapliga basen för godkännandet av de nuvarande nationella licenserna för Augmentin SR. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll en omfattande sammanfattning av de analyserade nyckelstudierna och övriga motiveringar och data för att styrka indikationen för CAP, ABS och akut exacerbation av kronisk bronkit (AECB). Innehavaren av godkännande för försäljning kom fram till att Augmentin SR uppvisar bakteriologisk och klinisk effekt mot viktiga både känsliga och resistenta luftvägspatogener vid empirisk användning. Läkemedlet har visats vara extremt användbart inom områden med hög förekomst av amoxicillin- eller multiresistenta *S. pneumoniae* och för vissa patienter (dvs. med isolat av *S. pneumoniae* med amoxicillin+/- klavulansyra med MIC-värden upp till och med 4 µg/ml).

CHMP bekräftade den vetenskapliga grunden och de teoretiska PK/PD-överväganden som ligger bakom utvecklingen av denna beredning och att den uteslutande är avsedd för behandling av infektioner orsakade av penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*). Indikationen för samhällsförvärd pneumoni (CAP) styrks men indikationerna för ABS och AECB krävde fortsatt diskussion. Det noterades att den rekommenderade doseringen med proportionen 16:1 innebär en

daglig dos med 4 g amoxicillin och 250 mg klavulansyra, vilket resulterar i serumkoncentrationer som är effektiva till och med mot penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*). Följaktligen bör proportionen 16:1 vara effektiv för alla indikationer där effekt med de andra beredningarna har visats. Eftersom uppgifterna från de kliniska prövningarna främst är begränsade till att gälla patienter med CAP och samsjuklighet, begränsade CHMP indikationen till att gälla för CAP. Användningen av Augmentin bör dessutom begränsas till indikationer där båda komponenterna krävs. Eftersom utveckling, klinisk testning och godkännande av Augmentin SR gjordes för behandling av penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) bibehölls en text som upplysning till förskrivare att dessa beredningar är lämpliga att använda vid behandling av infektioner orsakade av, eller som misstänks vara orsakade av, penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*). Sammanfattningsvis godkände och antog CHMP följande harmoniserade ordalydelse att infogas i de harmoniserade produktresuméerna.

*”Augmentin är indicerat för behandling av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna och ungdomar 16 år eller äldre, orsakad av eller som misstänks vara orsakad av penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) (se avsnitt 5.1).*

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.”

TERAPEUTISKA INDIKATIONER FÖR INTRAVENÖST AUGMENTIN MED PROPORTIONERNA 5:1 OCH 10:1

Intravenöst Augmentin är indicerat för behandling av infektioner som anses kräva parenteral behandling på grund av infektionens svårighetsgrad, eller om patienten inte tolererar oral behandling. Det finns två proportioner för intravenös behandling: beredningar med proportionen 5:1 respektive 10:1. Dessa två proportioner medger flexibilitet i doseringen av amoxicillin samtidigt som en lämplig enhetsdos ges av klavulansyra. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll jämförande och icke-jämförande kliniska studier som fastställde säkerhet och tillhandahöll en förteckning över de undersökta indikationerna. Studierna pekade på att en dos på 1,2 g (1000/200 mg; proportion 5:1) tre gånger dagligen i regel var tillräcklig för behandling och att intravenös behandling i många fall följdes av oral behandling. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll en stor mängd data som stöd för användning av intravenöst Augmentin, bland annat studier och översiktsartiklar som bekräftar effekten av både intravenös och sekventiell intravenös/oral terapi med Augmentin vid behandling av nedre luftvägsinfektioner.

CHMP samtyckte generellt till de slutsatser som innehavaren av godkännande för försäljning kom fram till men diskuterade ytterligare indikationerna för nedre luftvägsinfektioner, övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner, gynekologiska infektioner, hud- och mjukdelsinfektioner, skelett- och ledinfektioner samt profylaktisk behandling av infektioner vid kirurgiska ingrepp. CHMP antog följande harmoniserade ordalydelse att infogas i de harmoniserade produktresuméerna:

- *Allvarliga öron-näsa-halsinfektioner (som mastoidit, peritonsillit, epiglottit samt sinuit med svåra systemiska tecken och symtom)*
- *Akut exacerbation av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)*
- *Samhällsförvärd pneumoni*
- *Cystit*
- *Pyelonefrit*
- *Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, svår tandabscess med cellulitutbredning*
- *Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit*
- *Intraabdominella infektioner*
- *Genitala infektioner hos kvinnor.*

Profylaktisk behandling mot infektioner hos vuxna i samband med större kirurgiska ingrepp, exempelvis i:

- *Mag-tarmkanalen*
- *Bäckenhålan*
- *Huvud och hals*
- *Gallvägarna.*

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

De olika beredningarna med Augmentin som skiljer sig åt i proportionerna mellan amoxicillin och klavulansyra gör det möjligt för förskrivaren att variera doseringen av varje komponent var för sig och att utnyttja fördelen med en kombinerad tablett eller injektion. Skälet har varit att upprätthålla en fast dos av klavulansyra för varje dos av Augmentin samtidigt som kvantiteten av amoxicillin varieras beroende på infektionens svårighetsgrad, infektionsställe (och därmed sannolika patogener) och det lokala mönstret för känslighet för amoxicillin/klavulansyra hos de sannolika patogenerna. För att kunna ge harmoniserade doseringsrekommendationer i alla länder föreslås en standarddos och en högre dos för varje beredning för både vuxna och barn. En dosregim med högre doser kan vara lämplig för vissa indikationer och i regioner med högre förekomst av resistenta organismer, även om infektionen inte kategoriseras som ”allvarlig”. Följaktligen finns det viss överlappning i rekommendationerna med tanke på den totala dagliga dosen av amoxicillin beroende på den doseringsregim som bäst uppfyller den enskilda patientens behov (inklusive ålder, vikt och njurfunktion). Rekommendationerna för barn har harmoniserats enligt viktskalor i stället för ålder med endast en nedre åldersgräns för mycket unga patienter. Även doseringsrekommendationerna för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har förenklats och harmoniserats.

Man har även infogat texter för beredningar som innehåller 125 mg klavulansyra per dos där man anger att om en högre daglig dos amoxicillin krävs, rekommenderas användning av Augmentin med en annan proportion för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra. Alla diskussioner om Augmentin med särskilda proportioner återges nedan.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 2:1 (ORAL)

Detta förhållande rekommenderas inte för användning hos barn under sex år. Hos vuxna rekommenderas den högre dosen för allvarliga infektioner, bland annat kroniska och recidiverande urinvägsinfektioner och nedre luftvägsinfektioner. Hos barn rekommenderas den högre dosen för infektioner som mediaotit, sinusit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner. CHMP höll med om doseringsrekommendationer baserade på viktskalor hos barn samt förslaget om olika doseringsregimer med hänsyn tagen till argumentet att ”valet av doseringsregim bestäms av den aktuella nivån av bakgrundsresistens samt av faktorer som infektionens svårighetsgrad”. Men med tanke på resultaten från de senaste studierna infogade CHMP ett uttalande om att de lägre doseringsregimerna (2:1 och 4:1) inte är lämpliga att använda om det finns risk för att de sannolika patogenerna har en lägre känslighet eller är resistenta mot betalaktaminnehållande medel som inte medieras av betalaktamaser känsliga för hämning med klavulansyra. Avsnittet om daglig dosering har omarbetats och texten har gjorts mer läsbar. Texten om dosering har omarbetats för att ge doseringsanvisningar vid användning av Augmentinsuspensioner hos barn över sex år som väger under 40 kg. CHMP har även gjort åtskillnad mellan tabletterna med proportionen 2:1 (och dispergerbara tabletter) och pulvret för oral suspension. Den nedre gränsen för tabletterna är en kroppsvikt på 40 kg baserat på minimidosen (250/ 125 mg tre gånger dagligen) medan den nedre åldersgränsen är satt till sex år baserat på de beredningar med proportionen 2:1 som i dag är godkända.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 4:1 (ORAL)

Det saknas kliniska data om doser över 40/10 mg/kg/dag för barn under två år. Hos vuxna rekommenderas den högre dosen för allvarliga infektioner, bland annat kroniska och recidiverande

urinvägsinfektioner och nedre luftvägsinfektioner. Hos barn rekommenderas den högre dosen för infektioner som mediaotit, sinuit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner. Sammanfattningsvis samtyckte CHMP till doseringsrekommendationerna baserade på viktskalor hos barn samt till förslaget om olika doseringsregimer med hänsyn tagen till argumentet att ”valet av doseringsregim bestäms av den aktuella nivån av bakgrundsresistens samt även (i vissa medlemsstater) av faktorer som infektionens svårighetsgrad”. Men med tanke på resultaten från de senaste studierna infogade CHMP ett uttalande om att de lägre doseringsregimerna (2:1 och 4:1) inte är lämpliga att använda om det finns risk för att de sannolika patogenerna har en lägre känslighet eller är resistent mot betalaktaminnehållande medel som inte medieras av betalaktamaser känsliga för hämning med klavulansyra. Avsnittet om daglig dosering har omarbetats och texten har gjorts mer läsbar.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 7:1 (ORAL)

Det saknas kliniska data om doser över 45/6,4 mg/kg/dag för barn under två år och några doseringsrekommendationer för denna population kan därför inte ges. Hos vuxna rekommenderas den högre dosen för svåra infektioner, bland annat kroniska och återkommande urinvägsinfektioner och nedre luftvägsinfektioner. Hos barn rekommenderas den högre dosen för infektioner som mediaotit, sinuit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner. Sammanfattningsvis samtyckte CHMP och infogade en text som återspeglar den doseringsregim som föreslagits med stöd av PK/PD och resistensprevalensen i hela Europa.

Texten om daglig dosering har omarbetats och gjorts mer läsbar. De tillgängliga uppgifter som gav stöd åt doseringsregimerna med administrering två gånger respektive tre gånger dagligen granskades och doseringsregimen två gånger dagligen fastställdes som standarddos medan doseringsregimen tre gånger dagligen angavs som högre dos *särskilt vid infektioner som mediaotit, sinuit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner*, vilket gör det möjligt för förskrivaren att vara flexibel i sitt val av lämpligaste doseringsregim baserat på kliniska och lokala/regionala faktorer.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 8:1 (ORAL)

Det saknas kliniska data för barn under en månads ålder och några doseringsrekommendationer för denna population kan därför inte ges. Hos vuxna rekommenderas den högre dosen för allvarliga infektioner, bland annat kroniska och recidiverande urinvägsinfektioner och nedre luftvägsinfektioner. Hos barn 1 månad eller äldre rekommenderas den högre dosen för allvarligare infektioner. CHMP förordade att rekommendationen om dubbling av doseringsregimen för proportionerna 2:1 och 4:1 stryks till förmån för användningen av beredningar med högre proportion amoxicillin i förhållande till klavulansyra som exempelvis proportionerna 7:1 respektive 8:1.

Det saknas uppgifter till stöd för att särskilt ange en godtagbar daglig maximidos av klavulansyra. Eftersom en daglig dos på 375 mg anses tillräcklig för att hämma de känsliga betalaktamaserna ansågs den föreslagna texten bättre återge situationen än vad omnämmandet av en daglig maximidos skulle göra. CHMP godkände detta eftersom det skulle resultera i en daglig standarddos av klavulansyra för alla beredningar på 125 mg klavulansyra per dos. Denna dagliga standarddos bör inte överskridas och är egentligen en daglig maximidos som bidrar till säker användning av Augmentin. Standarddosen tas tre gånger dagligen och CHMP begränsade den lägre dosen till hud- och mjukdelsinfektioner och okomplicerad sinuit.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 14:1 (ORAL - ES)

Augmentin i proportionen 14:1 togs särskilt fram för användning hos barn (som väger under 40 kg) där högre koncentrationer av amoxicillin krävs, men med samma enhetsdos av klavulansyra. Doseringsrekommendationerna för Augmentin ES styrks genom kliniska säkerhets- och effektdata för akut mediaotit. Augmentin ES suspension rekommenderas i doser om 90/6,4 mg/kg/dag uppdelat på två dostillfällen med 12 timmars mellanrum under 10 dagar. Det saknas kliniska data om amoxicillin/klavulansyra hos barn under tre månaders ålder.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 16:1 (ORAL - SR)

Augmentin i proportion 16:1 utvecklades och undersöktes för särskilda indikationer hos vuxna och ungdomar 16 år eller äldre, där högre koncentrationer av amoxicillin i förhållande till klavulansyra krävs. Doseringsrekommendationerna för Augmentin SR styrks genom omfattande kliniska säkerhets- och effektdata. Augmentin SR spelar en viktig roll vid behandling av infektioner, särskilt i länder och lokala områden där *S. pneumoniae* uppvisar stor resistens. Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade doseringsregimen och slog fast att klavulansyrens mekanism för hämning av bakteriella betalaktamaser skiljer sig från amoxicillinets. Amoxicillin är ett effektivt bakteriedödande medel som verkar genom att bindas till en eller flera av de penicillinbindande proteinerna som påverkar syntesen av bakteriens cellvägg, medan klavulansyra är en kompetitiv irreversibel hämmare av vissa intracellulära bakteriella betalaktamaser och hindrar dessa enzymer från att inaktivera amoxicillin. Sålunda är effektiv avdödning av betalaktamasproducerande organismer genom amoxicillin/klavulansyra beroende av effektiv initial hämning av betalaktamasen genom klavulansyra. Dessutom ger en betalaktamashämmande eftereffekt ytterligare stöd för slutsatsen att den hämmande effekten av klavulansyra mot betalaktamaser i hög grad består när själva klavulansyran har försvunnit ur serum. De kliniska studierna av CAP och AECB bekräftar ytterligare effekten av Augmentin SR vid behandling av infektioner orsakade av betalaktamasproducerande *H. influenzae* och *M. catarrhalis*. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att de tillgängliga uppgifterna bekräftar att doseringsregimen med Augmentin SR innehåller tillräcklig mängd klavulansyra för att ge fullt skydd mot betalaktamas från *H. influenzae* och *M. catarrhalis*. CHMP samtyckte till att en dos på 125 mg klavulansyra två gånger dagligen kan anses lämplig för att hämma betalaktamasen från *H. influenzae* och *M. catarrhalis*.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 5:1 (INTRAVENÖST)

Kirurgisk profylax med intravenöst Augmentin ska syfta till att skydda patienten under den period då det föreligger infektionsrisk. Tydliga kliniska tecken på infektion vid ett kirurgiskt ingrepp kräver en normal insats av intravenös eller oral postoperativ behandling. CHMP godkände att texten om tillägg av enbart amoxicillin till proportionen 5:1 ströks eftersom beredningsvarianterna med proportionen 10:1 utgör ett lämpligt alternativ. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att en administreringsfrekvens på mer än tre gånger dagligen (var 8:e timma) vore lämpligt i vissa medlemsstater beroende på typ av infektion eller kirurgiskt ingrepp. CMPH samtyckte inte eftersom begränsningen till tre gånger dagligen baseras på maximidosen för klavulansyra vilken inte bör överskridas utan klara vetenskapliga belägg.

Doseringen var 12:e timme för proportionen 5:1 omarbetades avseende behandling av infektioner eftersom de flesta av de kliniska studierna utvärderade en doseringsregim med administrering tre gånger dagligen. Dessutom skulle en doseringsregim med administrering två gånger dagligen för proportionen 5:1 hos vuxna (≥ 40 kg) inte ge lämplig PK/PD och de farmakokinetiska parametrarna för 1,2 g intravenöst har inte fastställts. För 1,1 g amoxicillin/klavulansyra administrerat intravenöst tre gånger dagligen förelåg emellertid en $T > MIC$ för 40 procent av dosintervallet för patogener med ett MIC-värde upp till 4 μ g/ml. En doseringsregim med administrering två gånger dagligen skulle därför förmodligen inte uppnå det nödvändiga målet för PK/PD för att avdöda patogener med högre MIC-värden. Patogener med högre MIC-värde tenderar att vara vanligare hos patienter med allvarligare infektioner och en doseringsregim med intravenös administrering två gånger dagligen skulle eventuellt kunna leda till sämre resultat. Slutligen omarbetades doseringen för barn för proportionen 5:1 eftersom intravenösa doser med klavulansyra över 5 mg/kg inte rekommenderas och avsnitt 4.2 redan innehåller text som förordar användningen av olika styrkor där högre doser av amoxicillin krävs.

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT FÖR AUGMENTIN MED PROPORTIONEN 10:1 (INTRAVERNÖST)

Kirurgisk profylax med intravenöst Augmentin ska syfta till att skydda patienten under den period då det föreligger infektionsrisk. Tydliga kliniska tecken på infektion vid ett kirurgiskt ingrepp kräver en normal insats av intravenös eller oral postoperativ behandling. Baserat på diskussionen om att stryka tillägget av enbart amoxicillin i proportionen 5:1 lades uppgifter till om ökning av dosen av klavulansyra. Administreringsfrekvensen omarbetades eftersom den inte skulle överstiga tre gånger dagligen (var 8:e timme) baserat på maximidosen för klavulansyra som inte bör överstigas utan klara vetenskapliga belägg. I linje med den tidigare diskussionen om dosering var 12:e timme ändrade CHMP doseringen för proportionen 10:1 intravenöst i enlighet med detta .

BYTE FRÅN INTRAVERNÖS TILL ORAL BEHANDLING

CHMP samtyckte till förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att inkludera en ordalydelse i produktresumén för flera beredningar av Augmentin om möjligheten att övergå från intravenös till oral behandling vid ett antal indikationer, men var av åsikten att byte från intravenös till oral behandling inte är begränsat till vissa indikationer utan bör kunna väljas för alla indikationer. Dessutom ansågs byte från intravenös till oral behandling för Augmentin 14:1 (ES) och 16:1 (SR) vara ett värdefullt alternativ vid övergång från intravenös behandling av infektioner där penicillinresistenta pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) är, eller antas vara, orsakande agens och där det är nödvändigt att fortsätta med oral behandling av Augmentin. CHMP antog därför följande ordalydelse för alla intravenösa beredningar av Augmentin:

”Behandling med Augmentin kan påbörjas med användning av en intravenös beredning och fullföljas med en lämplig oral beredning anpassad efter den enskilde patienten.”

DOSERING FÖR SPECIELLA PATIENTPOPULATIONER

När det gäller nedsatt njurfunktion pekar den vetenskapliga litteraturen om farmakokinetiken för amoxicillin och klavulansyra vid administrering till patienter med nedsatt njurfunktion på sänkt njurclearance av båda läkemedlen och att en avtagande njurfunktion har större inverkan på clearance av amoxicillin än av klavulansyra. Innehavaren av godkännande för försäljning anser att det för doseringsregimer med proportionerna 7:1 och 8:1 samt proportionen 10:1 intravenöst saknas tillräckliga uppgifter att basera doseringsrekommendationer på för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min). Förskrivare hänvisas i stället till att använda proportionen 4:1 där terapeutiska nivåer av klavulansyra för sådana fall finns beskrivna i litteraturen. Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade även att doseringen med proportionen 4:1 allmänt rekommenderas i hela EU för patienter med nedsatt njurfunktion. När det gäller nedsatt leverfunktion saknas tillräckliga data för doseringsrekommendationer så förskrivare får rådet att iaktta försiktighet vid doseringen och regelmässigt övervaka leverfunktionen. En text infogades i avsnitt 4.4 för alla beredningar för att upprepa att Augmentin bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Avsnittet om kontraindikationer i produktresumén beskriver sådana situationer där läkemedlet av säkerhetsskäl inte får administreras till patienten. De kontraindikationer som diskuterades gäller Augmentin med alla proportioner. I synnerhet diskuterades de kontraindikationer som gäller körtelfeber, svårt nedsatt leverfunktion eller leversvikt, förekomst av aspartam i oral suspension och överkänslighet mot amoxicillin, klavulansyra eller mot något hjälpämne. CHMP ansåg att det var olämpligt och onödigt restriktivt med en kontraindikation för alla betalaktamer eftersom det eventuellt skulle utesluta användningen av flera betalaktamer för patienter som tolererar dem. Man enades om följande text för den harmoniserade produktresumén i denna fråga:

”Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot penicillin eller mot något hjälpämne.

Känd allvarlig omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot andra betalaktamedel (t.ex. cefalosporiner, karbapenemer eller monobaktamer).

Gulsot/nedsatt leverfunktion i anamnesen orsakad av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8).”

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Detta avsnitt innehåller detaljerad information om de tillstånd och särskilda patientgrupper för vilka särskild försiktighet bör iakttagas vid användning av Augmentin. Samma varningar och försiktighetsmått gäller för alla beredningar av Augmentin med undantag för vissa beredningsspecifika uttalanden, exempelvis en text som specifikt gäller intravenös administrering och som handlar om natrium- och kaliumhalten i Augmentin. I synnerhet granskades uppgifter om nedsatt njurfunktion, kristalluri och överväxt av svamp samt AGEF (akut generaliserad exantematös pustulos) och förslag togs fram till en harmoniserad ordalydelse. Innehavaren av godkännande för försäljning granskade även tilläggsexterna som förekom i vissa medlemsstaters produktresuméer. De flesta texter hade antingen redan tagits med i förslaget till den harmoniserade texten eller saknade belägg. Diskussioner fördes om de texter som gällde behandling av äldre patienter (> 60 år), eventuell effekt av amoxicillin på glukostester, glukosgalaktosmalabsorption och falskt positiva testresultat med antigen test av typ *Platelia Aspergillus* under behandling. Sammanfattningsvis samtyckte CHMP till en harmoniserad ordalydelse som antogs för att infogas i de harmoniserade produktresuméerna.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De interaktioner som diskuterades gäller Augmentin med alla proportioner. Som andra betalaktamantibiotika utsöndras Amoxicillin till stor del via njurarna och metaboliseras inte av CYP450-enzymerna. Klavulansyra metaboliseras delvis via levern och utsöndras till största delen oförändrad via urinen. Det är därför osannolikt att metaboliska läkemedelsinteraktioner som i signifikant grad påverkar nivåerna av någon av sammansättningarna skulle ha någon klinisk signifikans. CHMP noterade att innehavaren av godkännande för försäljning hade gjort ingående litteratursökningar och analyserat tillgängliga data och samtyckte till texten om orala antikoagulationsmedel men krävde att innehavaren av godkännande för försäljning skulle inkludera en text om interaktion med metotrexat. CHMP samtyckte till en text som klart och tydligt anger att samtidig användning av probenecid och Augmentin inte kan rekommenderas. Den vetenskapliga grunden för att infoga en text om interaktion med p-piller utvärderades och det saknas belägg för någon interaktion mellan Augmentin och p-piller.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning

Uppgifterna i detta avsnitt gäller Augmentin med alla proportioner. CHMP noterade de noggranna analyserna av de godkända texterna och de föreslagna ordalydelsena och ansåg sammanfattningsvis att användningen av Augmentin bör undvikas under graviditet om inte läkaren bedömer det vara mycket viktigt och att amoxicillin/klavulansyra ska användas under amning endast efter en nytta/riskbedömning av ansvarig läkare. CHMP samtyckte till en harmoniserad ordalydelse att infogas i den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CHMP ansåg att biverkningar kan förekomma för Augmentin med alla proportioner och inkluderade rekommendationer i den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Innehavaren av godkännande av försäljning har under de senaste åren utvecklat en förutseende process för identifiering av säkerhetssignaler. Den består av kontinuerlig granskning av viktiga fall, granskning av aggregerade biverkningsdata genom användning av s.k. disproportionsanalyser och granskning av publicerade medicinska artiklar. CHMP krävde att uppgifterna om biverkningsfrekvensen angavs i enlighet med riktlinjerna om rekommendationerna för produktresuméer och rekommenderade att texten inleddes med ett avsnitt som beskrev frekvenserna. Texten om frekvenserna bör följa QRD-mallarna och frekvenserna bör sammanställas i en tabell. CHMP antog en harmoniserad text för detta avsnitt.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

CHMP rekommenderade att följande text infogas i den harmoniserade produktresumén:

”Symtom och tecken på överdosering

Symtom från magtarmkanalen och rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen kan förekomma. Kristalluri orsakad av Amoxicillin som i vissa fall leder till njursvikt har observerats (se avsnitt 4.4).

Krampanfall kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som får höga doser.

Amoxicillin har rapporterats fällas ut i urinblåsekatetrar och då främst efter intravenös administrering av större doser. En regelmässig kontroll bör utföras för att kontrollera att katetrarna är öppna (se avsnitt 4.4)

Behandling vid förgiftning

Symtom från magtarmkanalen kan behandlas symtomatiskt med särskild hänsyn till vätske-/elektrolytbalansen.

Amoxicillin/klavulansyra kan avlägsnas ur cirkulationen genom hemodialys.”

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Detta avsnitt är särskilt viktigt för antibakteriella medel. Innehavaren av godkännande för försäljning har uppdaterat produktresuméerna för Augmentin så att de stämmer överens med CHMP:s vägledning om utveckling av antibakteriella medel. Förslag lämnades in för varje underavsnitt (”Verkningsmekanism” och ”Resistensmekanismer”, ”PK/PD-förhållande” och ”Brytpunkter”). Brytpunkterna enligt EUCAST ska användas exakt så som EUCAST har angett dem och förteckningen över patogener för alla beredningar begränsades även till de patogener som var av betydelse för de harmoniserade indikationerna. CHMP antog följande mening för att ange att Augmentin ES (14:1) och SR (16:1) kan användas för att behandla *S. pneumoniae* med nedsatt känslighet mot penicillin i de godkända indikationerna:

”Denna beredningsvariant av amoxicillin/klavulansyra är endast lämplig för behandling av Streptococcus pneumoniae som är resistent mot penicillin vid de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).”

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade de farmakokinetiska uppgifterna för alla befintliga beredningar av Augmentin, grupperade efter respektive proportioner. Uppgifterna utgör basen för motsvarande avsnitt i de föreslagna harmoniserade produktresuméerna. Även en

Sammanfattning av ADME-egenskaperna (absorption, distribution, metabolism, exkretion) för amoxicillin och klavulansyra, var för sig och i kombination, tillhandahölls. CHMP samtyckte till förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning. Sammanfattningsvis godkände och antog CHMP en harmoniserad ordalydelse att infogas i de harmoniserade produktresuméerna.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

CHMP noterade presentationen och sammanfattningen från innehavaren av godkännande för försäljning om de olika tillgängliga uppgifterna för detta avsnitt och godkände och antog en harmoniserad text.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

Avsnitt 1, 2 och 3 ska färdigställas nationellt. Likaså ska avsnitt 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 och 6.5 färdigställas nationellt. Under avsnitt 6.6 gäller ”Inga särskilda anvisningar” för destruktion av ej använt läkemedel.

BIPACKSEDEL OCH ANVÄNDARTESTER

De föreslagna ändringarna i produktresuméerna återspeglades på ett adekvat sätt i bipacksedlarna om det var av betydelse för patienterna. En fullständig kvalitetsgranskning av produktinformationen utfördes också och bipacksedeln omarbetades i enlighet med denna. Möjligheten att kunna bryta Augmentin SR-tabletterna för att de lättare ska kunna sväljas utvärderades och godkändes. Omfattande användartester av bipacksedeln genomfördes och CHMP ansåg att de två rapporterna om läsbarhet som tillhandahölls, tillsammans med de överbryggande rapporterna, kan godtas.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP rekommenderar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Augmentin och associerade namn (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Syftet med hänskjutandet var att harmonisera produktresuméerna, märkningen och bipacksedeln.
- De produktresuméer, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av försäljningsgodkännandet har bedömts på grundval av den dokumentation som lagts fram och den vetenskapliga diskussionen i kommittén.