

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА AUGMENTIN И СВЪРЗАНИ С НЕГО ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Augmentin е утвърдена и широко прилагана антибактериална комбинация, състояща се от полусинтетичен антибиотик амоксицилин (под формата на амоксицилин трихидрат) и бета-лактамазен инхибитор — клавуланова киселина (под формата на калиева сол). Комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина е разработена първоначално в отговор на необходимостта от перорален широкоспектърен антибиотик, който да покрива произвеждащите бета-лактамаза патогенни микроорганизми. Пероралните лекарствени форми на Augmentin се предлагат в целия свят от 1981 г., а интравенозните лекарствени форми — от 1984 г. През годините съотношението амоксицилин/клавуланова киселина се е променяло в отговор на терапевтичните нужди, за улеснение на дозирането и като отговор на препоръките за лечение на по-тежки инфекции или на тези, предизвикани от резистентни микроорганизми. Амоксицилин действа чрез потискане на ензима транспептидаза, отговорен за образуване на напречните връзки в пептидогликана в бактериалната клетъчна стена, като намалява стабилността на клетъчната стена и води до набъбване на клетката и нейното разпадане. Поради лесното хидролизиране на амоксицилин от бета-лактамазите, Augmentin съдържа също и бета-лактамазен инхибитор, клавуланова киселина, която предпазва амоксицилин от разграждане и разширява антибактериалния му спектър за много бактерии, които обикновено са резистентни към пеницилини и цефалоспорини.

Широк спектър от дозировки на Augmentin с нарастващ дял на амоксицилин спрямо клавулановата киселина са одобрени за перорално (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 и 16:1) и парентерално (5:1 и 10:1) приложение при деца и възрастни. Всички одобрения в ЕС са получени чрез национална регистрация, което води до редица разлики в информацията за продукта, в частност за точки „Показания“ и „Дозировка“ и съответно е иницизирана процедура по сезиране, с оглед премахване на разликите между национално разрешените КХП и хармонизирането им в рамките на ЕС. ПРУ обсъжда и оценява редица показания в светлината на Общите информационни листи на ПРУ, публикувани данни, литература, свързани проучвания и настоящи клинични практики. Оценката на съотношението полза/риск за редица лекарствени форми, разрешени в различни държави-членки, се провежда в съответствие със съществуващите схеми за резистентност в тези държави-членки, в които се продава продуктът. Оценката на съотношението полза/риск, проведена от СНМР, не взема под внимание приложението на тези продукти на други пазари, за които могат да важат други схеми на резистентност.

ПРУ предоставя обосновка за различните лекарствени форми, групирани според съотношението амоксицилин/клавуланова киселина, независимо от дозите и фармацевтичните форми във всяка отделна група. За точки 4.1 и 4.2 от КХП предложеният текст за лекарствените форми с едно и също съотношение амоксицилин/клавуланова киселина се обсъжда последователно, започвайки с най-ниското съотношение 2:1, през най-високото перорално съотношение 16:1, до интравенозното съотношение 10:1. За други точки от КХП и листовката, предложеният текст е приложим за всички лекарствени форми без значение от съотношението, освен когато това е изрично упоменато. По време на оценката се идентифицират значими проблеми, които трябва да бъдат разрешени от ПРУ.

2.1 Критична оценка

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Преди хармонизацията, при старта на процедурата, показанията за различните съотношения са групирани, както следва:

- перорални форми с ниско съотношение (2:1, 4:1, и 7:1), одобрени основно за едни и същи показания;

- две интравенозни съотношения (5:1 и 10:1), одобрени за еднакви показания;
- Augmentin ES (допълнително подсилен) и с удължено освобождаване (SR) се разработват за посрещане на специфични клинични нужди, свързани с появата на резистентни патогенни микроорганизми. Тази група от показания се различава от показанията за лекарствени форми с ниско съотношение;
- лекарствени форми със съотношение 8:1 за общо приложение при популации без бъбречни проблеми, одобрени единствено във Франция и свързани със своя собствена група от показания.

ОБЩИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА НЯКОЛКО СЪОТНОШЕНИЯ AUGMENTIN

Тонзилит

ПРУ признава, че макар и да не е пръв избор при лечение на остър стрептококов тонзилит, лекарството Augmentin се препоръчва като възможна алтернатива за лечение на пациенти, които имат множество рецидивиращи епизоди на стрептококов тонзилит, защото показва високи нива на ерадикация на стрептококите от назофаринкса. Съответно ПРУ отчита, че Augmentin е ефективно лечение за рецидивиращ тонзилит, тъй като е ефективен и широко прилаган за инфекции на горните дихателни пътища като цяло и също така е ефективен срещу грам-положителни и грам-отрицателни коки и анаероби. В допълнение, клавулановата киселина защитава амоксицилин от инактивация в случаите, когато инфекциите могат да бъдат полимикробни или когато могат да бъдат налични непатогенни микроорганизми, произвеждащи бета-лактамаза. СНМР отбелязва, че тонзилит/фарингит и неусложнен синусит са често от вирусен произход, а когато са от бактериален произход, най-честият патогенен микроорганизъм е *S. pyogenes*, който е винаги чувствителен към пеницилин и може да бъде лекуван само с амоксицилин или с пеницилин. Лечението на рецидивиращ тонзилит с Augmentin се основава на предположението, че бета-лактамази от други бактерии в устната кухина, които отделят тяхната бета-лактамаза в околната среда, инактивират незащитените пеницилини. СНМР се съгласява, че наличните доказателства за това показание не са достатъчни, освен ако не се подкрепят от клинични данни и премахва това показание за всички лекарствени форми.

Септицемия

СНМР изисква цялостно премахване на показанието за септицемия, тъй като огнището на септицемията трябва да се лекува в достатъчен обем и съответно това показание не е приемливо. ПРУ се съгласява с премахването на септицемията като показание от КХП на всички перорални и парентерални лекарствени форми.

ОБЩИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 2:1, 4:1, 7:1 И 8:1 (ПЕРОРАЛНО)

ПРУ предлага еднакви показания за съотношенията 2:1, 4:1, 7:1 и 8:1, и те са обсъдени заедно. Еквивалентността на различните дозови режими се доказва с рандомизирани клинични изпитвания при придобити в обществото инфекции и при деца.

Пикочо-полови инфекции

СНМР заключава, че това общо показание не е приемливо, тъй като нито амоксицилин/клавуланова киселина, нито амоксицилин се препоръчват понастоящем за лечението на инфекции, причинени от *N. gonorrhoeae*. След оценка на отговорите на ПРУ, СНМР се съгласява, че Augmentin е подходящо лекарство за посочените показания цистит и пиелонефрит. Въпреки че много патогенни микроорганизми, значими за инфекциите на пикочните пътища, показват резистентност към Augmentin, по-голяма от 10 %, той се приема за подходяща алтернатива, тъй като всички антимикробни препарати с това показание имат такъв проблем и изборът на лекарство зависи от пациента и епидемиологичната ситуация. СНМР приема показанията „Цистит“ и „Пиелонефрит“.

Интраабдоминален сепсис

Амоксицилин/клавуланова киселина не се препоръчва за интраабдоминален сепсис. Емпиричната антибактериална терапия трябва да предоставя широкоспектърен обхват както за аеробни, така и за анаеробни патогенни микроорганизми. Augmentin има подходящите фармакокинетични/фармакодинамични свойства, които предполагат клинична ефикасност срещу грам-положителни и много грам-отрицателни патогенни микроорганизми, включително анаеробни, и прониква добре в перитонеума. Тези свойства го правят подходящ за интраабдоминални инфекции. СНМР приема данните и обосновката на ПРУ, и по-специално полимикробна природата на интраабдоминалните инфекции, и скорошното приложение на Augmentin в контролирани изпитвания подкрепя приложението му както за първоначално интравенозно лечение, така и за продължаващо перорално лечение след прекъсване на интравенозното лечение. Това е подкрепено от няколко ръководства и СНМР приема показанието: „*Интраабдоминални инфекции*“ за интравенозни лекарствени форми на Augmentin.

Инфекции на горните дихателни пътища

СНМР отбелязва клиничните изпитвания, сравняващи ефикасността на различните дозови режими на амоксицилин/клавуланова киселина при рецидивиращ тонзилит, както и това, че няколко национални ръководства препоръчват Augmentin или пеницилин + бета-лактамазен инхибитор като първа линия терапия на остри средни отити, обикновено бактериална суперинфекция с гноен или мукопурулентен ексудат в средното ухо. При възрастни остър среден отит е рядко заболяване, но бактериите, които го причиняват, са същите като при децата и терапевтичните възможности не се различават. Препоръчителната терапия е амоксицилин/клавуланова киселина, особено ако няма налични бактериологични маркери. За инфекции, различни от остър среден отит, обикновено не се препоръчва първоначална антибиотична терапия. Като цяло показанието е добре утвърдено и СНМР заключава, че то трябва да се ограничи до „*остър среден отит*“.

Инфекции на долните дихателни пътища и остър бронхит

Според ръководствата, антибиотичното лечение трябва да се вземе предвид при пациенти с инфекции на долните дихателни пътища при следните ситуации: предполагаема или доказана пневмония, определени обостряния на хронична обструктивна белодробна болест, пациенти над 75 годишна възраст и треска, сърдечна недостатъчност, диабет, и сериозни неврологични нарушения. Тези показания са одобрени във всички държави-членки на ЕС и Augmentin се приема за ефективно лечение в няколко национални ръководства. За остър бронхит при деца ръководствата постановяват, че при средностатистическия пациент с неусложнена инфекция на долните дихателни пътища в първичната медицинска помощ, когато не се предполага пневмония, антибиотичното лечение не показва по-голяма ефективност от плацебо. Преглед в Cochrane води до заключението, че антибиотичното лечение на пациенти с остър бронхит има слаб положителен ефект, който не надвишава нежеланите реакции от лечението. СНМР смята, че повечето остри бронхити са с вирусен произход и систематичната нужда от антибиотично лечение е под въпрос. ПРУ се съгласява да оттегли показанието остър бронхит, тъй като текстът „*Силни обостряния на хроничен бронхит (съответно диагностициран)*“ отразява показанието по-пълно.

Инфекции на кожата и меките тъкани

СНМР отбелязва, че комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина се оценява при неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани, включително състояния като инфекции, абсцес, целулит, фурункулоза и импетиго. Били са проведени различни сравнителни и несравнителни проучвания за инфекции на кожата и меките тъкани, включващи възрастни и деца. Относно целулита СНМР приема, че терапията за типичните случаи на еризипел или целулит трябва да включват антибиотик, активен срещу стрептококи, и съответно заключава, че амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде алтернатива при лечение на неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани. Приложението на перорални или парентерални антибиотици при ухапвания от животни зависи от дълбочината и тежестта на раната и от времето, изминало от ухапването. СНМР се съгласява, че амоксицилин/клавуланова киселина е широко прилагана комбинация като терапия от първа линия при лечението на ухапвания от животни и съответно приема следния текст: „*Инфекции на кожата и меките тъкани, в*

частност целулит, ухапвания от животни, тежки зъбни абсцеси с разпространяващ се целулит.“

Костни и ставни инфекции

Костните инфекции представляват диагностично и терапевтично предизвикателство, тъй като множество външни и вътрешни фактори допринасят за развитието на костни/ставни инфекции. ПРУ не предоставя никакви данни в подкрепа на това показание, но предлага да прекласифицира това показание като остеомиелит, като предоставя обстойна обосновка заедно с обсъждане на фармакокинетиката/фармакодинамиката. Предоставени са данните за няколко пациенти и резюме на клиничните данни в подкрепа на лечението на остеомиелит. Данните за безопасност показват, че продължителното приложение не повишава честотата и тежестта на нежеланите реакции, в сравнение с по-кратките терапевтични курсове. Няма консенсус относно подходящата продължителност на лечението, тъй като други фактори, като степента на инфекцията, видът патогенен причинител, клиничният отговор и наличието на допълнителни рискови фактори са от голямо значение, но настоящите КХП само настояват, че пациентите на удължена терапия над 14 дни трябва да се наблюдават внимателно. ПРУ заключава, че лечението на остеомиелит с Augmentin трябва първоначално да е парентерално, последвано от перорално. Augmentin се смята за подходящ при лечение на остеомиелит, тъй като има подходящи фармакокинетични/фармакодинамични характеристики, ефикасен е срещу чувствителни към метицилин *S. aureus*, грам-отрицателни (чувствителни изолати) бактерии и показва покритие срещу анаероби при полимикробни инфекции. Интравенозните и перорални лекарствени форми улесняват преминаването или последователното лечение от първоначалната интравенозна терапия към последваща перорална терапия. СНМР приема аргументите и се съгласява, че Augmentin е подходящ за това показание. СНМР приема следното показание:

„Костни и ставни инфекции, в частност остеомиелит.“

Обсъждането също така се фокусира и върху продължителността на лечението и СНМР се съгласява да измени точка 4.2 от КХП. СНМР приема следния текст:

„Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от повлияването на пациента. Някои инфекции (напр. остеомиелит) изискват по-продължителен период на лечение. Лечението не трябва да се провежда повече от 14 дни без преоценка. Виж също така точка 4.4, отнасяща се до удълженото лечение.“

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 2:1 (ПЕРОРАЛНО)

Съотношението 2:1 е добре установен дозов режим в много страни и е обект на много клинични проучвания, като много от тях са проведени от независими изследователи и изследователски групи. Данните са основно от обширната публикувана литература и включват сравнителна информация спрямо други антибактериални агенти за групата инфекции, за които е предназначен Augmentin. ПРУ предоставя преглед на текущите одобрени показания и обсъжда всяка група показания, като посочва клиничното развитие, проучванията и ръководствата, свързани с тях. Основните показания, обсъдени за съотношението на Augmentin 2:1, включват инфекции на пикочо-половите пътища, инфекции на дихателните пътища и инфекции на кожата и меките тъкани. ПРУ също обсъжда фармакокинетичните/фармакодинамичните свойства на съотношението 2:1, твърдейки, че времето, в което концентрацията е над минималната инхибираща концентрация ($T >$ минималната инхибираща концентрация), определя ефикасността на бета-лактамните антимикробни средства.

СНМР разглежда показанията за съотношението 2:1 в светлината на увеличаващия се спектър на резистентност на причинителите и риска от недостатъчно дозиране при лечението на инфекции, причинени от бактерии с по-високи стойности на минималната инхибираща концентрация и развитие на резистентност. Моделът на развитие на нечувствителни към пеницилин видове и настоящите нива на резистентност се различава в различните части на Европа и нивата на резистентност също са променливи във времето. В допълнение броят на

средночувствителните към пеницилин видове също трябва да се вземе под внимание, създавайки необходимост от високи амоксицилинови концентрации. Обратно на това в някои страни нивото на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae* не се променя с времето и няма сведения за увеличаване с течение на времето на степента на нечувствителност на *S. pneumoniae* от придобити в обществото инфекции на дихателните пътища и бактериемии. Това предполага приемливостта на по-ниските дози на амоксицилин, които се прилагат в някои понастоящем одобрени дозови режими. ПРУ заключава, че фармакокинетичните/фармакодинамичните данни подкрепят продължителното приложение на пероралната лекарствена форма със съотношение 2:1 и че тя продължава да е активна за много патогенни микроорганизми.

При предлагането на серии от хармонизирани показания за лечение, прилагайки съотношенията 2:1 и 4:1, ПРУ взема предвид клиничните данни, стойностите на $T >$ минималната инхибираща концентрация, местни и национални ръководства и публикации в списания, рецензирани от експерти. Различните съотношения предоставят на лекаря, който предписва лекарството, определен избор за лечение на инфекции, в зависимост от характера на инфекцията, фактори, зависещи от съответния пациент, както и местната или регионалната чувствителност на предполагаемите патогенни причинители. Времето над минималната инхибираща концентрация ($T >$ минималната инхибираща концентрация) е една от най-важните детерминанти на ефикасността на бета-лактамите антибактериални средства. Това е доказано в *in vitro* проучвания, *in vivo* в много животински модели и е потвърдено с данни от клинични изпитвания. Резистентността на *S. pneumoniae* към амоксицилин понастоящем е ниска в някои държави-членки, с повечето минимални инхибиращи концентрации $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. Фармакокинетичните/Фармакодинамичните анализи предсказват, че пероралната лекарствена форма на Augmentin в съотношение 2:1 (250/125mg), при трикратен дневен прием ще постигне максимална ерадикация на щамове *S. pneumoniae* с минималната инхибираща концентрация за амоксицилин или амоксицилин/клавуланова киселина от $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, докато съотношението 4:1 (500/125mg) при трикратен дневен прием би било ефективно срещу видове с минималната инхибираща концентрация от $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. Публикуваните фармакокинетични/фармакодинамични данни за амоксицилин следователно подкрепят запазването на ефективността срещу много патогенни микроорганизми на пероралните лекарствени форми Augmentin от 250/125mg (2:1) и 500/125mg (4:1), три пъти дневно.

В допълнение, необходима е много малка концентрация на клавуланова киселина (0,12mg/l) за възстановяване на чувствителността на тези изолати към амоксицилин. Дозата на клавулановата киселина (125mg) за лекарствените форми със съотношение 2:1 и 4:1 е същата като тази на другите перорални форми на Augmentin, като тази концентрация е достатъчна за потискане на бета-лактамазите. Съответно дневната доза на клавуланова киселина ще зависи от честотата на приложение, а не от лекарствената форма. ПРУ заключава, че всички налични научни доказателства, клинични данни, $T >$ минималната инхибираща концентрация стойности, ръководства и публикации показват, че съотношенията на Augmentin от 2:1 и 4:1 са ефикасни за широк спектър от показания и предоставят подходящото клинично покритие срещу ключовите патогенни микроорганизми, участващи в тези инфекции. Наличието на съотношението 2:1 продължава да предоставя на лекарите широкоспектърен антибиотик, подходящ за лечение на множество бактериални инфекции при възрастни и деца, в частност в областите с ниски нива на резистентност, където целевите организми остават чувствителни към това съотношение. Също така съотношението 4:1 е добре установен терапевтичен режим, предоставящ ценна възможност за лечение на леки до средни, както и на по-тежки инфекции в области, където бактериалната резистентност не е значим проблем.

СНМР заключава, че поради известните нежелани реакции на клавулановата киселина и фармакокинетичния/фармакодинамичния профил на този бета-лактамазен инхибитор, не трябва да се надвишава доза от 125 mg, три пъти дневно. Така максималната дневна доза амоксицилин, доставена от съотношението 2:1, е 750 mg. Според данните, тази дневна доза е подходяща само за патогенни микроорганизми с минималната инхибираща концентрация (MIC_{90}) от $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, напр. микроорганизми, за които времето над минималната инхибираща концентрация е $\geq 40\%$. Поради това съотношението 2:1 е подходящо за области, които понастоящем нямат значими

проблеми с нечувствителни към пеницилин пневмококи. СНМР изразява загриженост относно възможността за бъдещи децентрализирани процедури/процедури за взаимно признаване, при които държави-членки, в които не се предлага съотношението 2:1, и които имат проблеми с нечувствителни към пеницилин пневмококи, могат да бъдат помолени да го одобрят. С оглед да се избегне тази ситуация СНМР заявява, че:

„Не всички възможни форми на Augmentin са подходящи за приложение във всички страни в ЕС. Изборът на формите, прилагани в дадена държава-членка на ЕС, трябва да е в зависимост от преобладаващия тип бактериална резистентност, който е доста различен в различните страни в ЕС и неизбежно ще се промени с времето. Поради това бъдещи заявления за разрешение за употреба за различни форми на Augmentin трябва да са подкрепени от разглеждане на това доколко е подходяща тази специфична форма за дадената засегната държава-членка. В частност, да се обсъди наличието на нечувствителни към пеницилин пневмококи сред засегнатите държави-членки и доколко е достатъчна доставената доза амоксицилин за лечение на тези микроорганизми от формата, за която се кандидатства. Например таблетките 250/125 mg не са подходящи за приложение в нито една държава-членка на ЕС, в която често се появяват нечувствителни или резистентни към пеницилин Streptococcus pneumoniae. Това е така, тъй като дневната доза амоксицилин, доставена от тази форма (750 mg), е недостатъчна за лечението на тези бактерии. Също така достигането на по-високи дневни дози чрез удвояване броя приети таблетки от 250/125 mg дневно не се препоръчва, тъй като това би довело до приемане на неоправдано високи дози хлоридна киселина. Съответно трябва да се избере друга форма на Augmentin.“

СНМР също така взема предвид обсъждането на показанията, общи за съотношенията 2:1, 4:1, 7:1 и 8:1, и следните хармонизирани текстове за хармонизираните КХП са одобрени и приети от СНМР:

- *Остър бактериален синусит (съответно диагностициран)*
- *Цистит*
- *Пиелонефрит*
- *Целулит*
- *Ухапвания от животни*
- *Тежък зъбен абсцес с разпространяващ се целулит.*

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 4:1 (ПЕРОРАЛНО)

Съотношението 4:1 е широко прието в Европа и одобрението през 1984 г. за трикратната дневна дозировка е подкрепено от клинични проучвания при деца и възрастни. ПРУ заявява понастоящем приетите показания и обсъжда в частност показанията за инфекции на пикочо-половите пътища, коремните инфекции, инфекциите на дихателните пътища и на кожата и меките тъкани, цитирайки множество клинични проучвания и ръководства, препоръчващи приложението на съотношението 4:1. ПРУ заключава, че лечение със съотношение 4:1 на Augmentin е подкрепено за исканите показания, като предоставя на пациентите и лекарите ценна възможност за лечение на леки до средни, както и на по-тежки инфекции в области, където бактериалната резистентност не се смята за сериозен проблем. ПРУ обсъжда аргументите, представени за съотношението 2:1, приемайки пероралните лекарствени форми в съотношение 4:1 за активни срещу множество патогенни микроорганизми и това, че приложението им е оправдано.

СНМР се съгласява с основното заключение, направено от ПРУ, въпреки че нови проучвания, сравняващи ефикасността на съотношенията 4:1 и 8:1, показват явната по-ниска ефективност на съотношението 4:1, когато причинители са бактерии с по-високи стойности на минималната инхибираща концентрация. Основната разлика за показанията, които са вече обсъдени за съотношението 2:1, е повишената доза амоксицилин от 0,5 g, три пъти дневно (възрастни). Това повишаване на дозата на амоксицилин явно прави съотношението по-подходящо от съотношението 2:1 и така то може да бъде подходящо за някои показания, поне в някои области. Най-големият проблем са големите регионални и дори местни разлики в Европа и в

отделните страни. ПРУ предоставя общо обсъждане на обосновката за приложението на съотношенията 2:1 и 4:1 на Augmentin. Съотношението 4:1 се обсъжда допълнително от СНМР, като се взема предвид, че доставената максимална дневна доза амоксицилин е 1500 mg. Според данните, представени от ПРУ, тази дневна доза е подходяща само за патогенни микроорганизми с минимална инхибираща концентрация (MIC₉₀) от $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, напр. само за тези патогени необходимото време над минималната инхибираща концентрация е $\geq 40\%$. Следователно съотношението 4:1 се смята за неефективно срещу резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*.

СНМР също така взема предвид обсъждането на показанията, общи за съотношенията 2:1, 4:1, 7:1 и 8:1, и следните хармонизирани текстове за хармонизираните КХП са одобрени и приети от СНМР:

- *Остър бактериален синусит (съответно диагностициран)*
- *Остър среден отит*
- *Тежки обостряния на хроничен бронхит (съответно диагностициран)*
- *Придобита в обществото пневмония*
- *Цистит*
- *Пиелонефрит*
- *Инфекции на кожата и меките тъкани, в частност целулит, ухапвания от животни, тежки зъбни абсцеси с разпространяващ се целулит.*
- *Костни и ставни инфекции, в частност остеомиелит.*

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 7:1 (ПЕРОРАЛНО)

Съотношението 7:1 е развито за двукратно дневно дозиране за улеснение и съответно подобряване на спазването на първоначалните, с по-ниско съотношение, дозови режими с трикратно дневно дозиране, поради неудобството, произтичащо от обедната доза и поради това, че режимът с двукратно дневно дозиране е станал стандартен режим в по-голяма степен от трикратния режим на дозиране. Съотношението е одобрено през деветдесетте години на миналия век. Както за разтворите за възрастни, така и за тези за деца, единичната доза на клавуланова киселина остава непроменена, но сега се дава два пъти дневно, вместо три пъти дневно; това е достатъчно да защити амоксицилин от действието на бета-лактамазите. ПРУ изброява понастоящем одобрените показания, като обсъжда в частност приложението при инфекции на кожата и меките тъкани и рецидивиращ тонзилит, среден отит, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища, както и инфекции на горните дихателни пътища и инфекции на пикочо-половите пътища, и обсъжда фармакокинетиката/фармакодинамиката, демонстрирайки бактериологичната еквивалентност на лекарствените форми за двукратно и трикратно дозиране. ПРУ приема съотношението 7:1 за добре установено в клиничната практика и изброява ръководства, препоръчващи Augmentin, заключавайки, че наличието на съотношение 7:1 предоставя на лекарите ценен широкоспектърен антибиотик, подходящ за лечението на множество инфекции при деца и възрастни. Показанията са подкрепени от клинични данни, стойности на T>минималната инхибираща концентрация и публикации в списания, рецензирани от експерти.

СНМР също така взема предвид обсъждането на показанията, общи за съотношенията 2:1, 4:1, 7:1 и 8:1, и следните хармонизирани текстове за хармонизираните КХП са одобрени и приети от СНМР:

- *Остър бактериален синусит (съответно диагностициран)*
- *Остър среден отит*
- *Тежки обостряния на хроничен бронхит (съответно диагностициран)*
- *Придобита в обществото пневмония*
- *Цистит*
- *Пиелонефрит*

- Инфекции на кожата и меките тъкани, в частност целулит, ухапвания от животни, тежки зъбни абсцеси с разпространяващ се целулит.
- Костни и ставни инфекции, в частност остеомиелит.

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОКАЗАНИЕ ЗА AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 8:1 (ПЕРОРАЛНО)

Съотношението 8:1 на Augmentin е лицензирано през 1990 г., разработено в отговор на проблемите с повишаващата се резистентност на щамове *S. pneumoniae* във Франция, в частност сред малки деца с остър среден отит. По това време съотношението 4:1 на Augmentin е широко прилагано за лечение на инфекции при деца. По-ниската доза на амоксицилин, съдържаща се в съотношението 4:1, се приема за недостатъчна за постигане на необходимите нива на минимална инхибираща концентрация на амоксицилин за унищожаване на щамове на *S. pneumoniae* с понижена чувствителност към пеницилин. ПРУ изброява понастоящем одобрените показания и обсъжда данните от клинични проучвания при педиатрични пациенти и възрастни при лечение на среден отит и инфекции на пикочните пътища, показвайки биоеквивалентността на дозовия режим при деца със съотношение 8:1, спрямо същия при възрастни и ефикасността на съотношението 8:1, два пъти дневно при възрастни; впоследствие този режим е станал добре установен във Франция за лечението на инфекции на дихателните пътища при възрастни, включително придобита в обществото пневмония, тежки обостряния на хроничен бронхит, остър бронхит, остър среден отит и синусит. ПРУ също изброява няколко публикувани проучвания и обсъжда други показания като инфекции на кожата и меките тъкани, костни и ставни инфекции, коремни инфекции, тазова възпалителна болест, инфекции на пикочните пътища и зъбни инфекции. Като заключение ПРУ обсъжда фармакокинетиката/фармакодинамиката на съотношението 8:1, твърдейки, че средните стойности на $T_{>минимална}$ инхибираща концентрация в стабилно състояние предполагат, че тази лекарствена форма, давана три пъти дневно, постига максимална ерадикация с амоксицилин или амоксицилин/клавуланова киселина на щамове *S. pneumoniae* с минимална инхибираща концентрация от $\leq 2\mu\text{g/mL}$ и има определена ефикасност срещу щамове с минимална инхибираща концентрация от $4\mu\text{g/mL}$. При тежки инфекции и за патогенни причинители с по-висока минимална инхибираща концентрация, съотношението 8:1 е активно срещу много от патогенните причинители, за които се кандидатства. ПРУ заключава, че съотношението 8:1 ще бъде по-подходящо от съотношението 4:1 при лечението на определени инфекции и *in vivo* резултатите поддържат предположението на базата на фармакокинетиката/фармакодинамиката, че съотношението 8:1 на Augmentin ще е ефикасно срещу инфекции, причинени от щамове на *S. pneumoniae* с високи минимални инхибиращи концентрации ($2\text{-}4\mu\text{g/mL}$) за амоксицилин.

СНМР заключава, че съотношението 8:1 е сравнимо със съотношението 7:1, с оглед на данните за ефикасността и безопасността. СНМР също така взема предвид обсъждането на показанията, общи за съотношенията 2:1, 4:1, 7:1 и 8:1, и следните хармонизирани текстове за хармонизираните КХП са одобрени и приети от СНМР:

- *Остър бактериален синусит (съответно диагностициран)*
- *Остър среден отит*
- *Тежки обостряния на хроничен бронхит (съответно диагностициран)*
- *Придобита в обществото пневмония*
- *Цистит*
- *Пиелонефрит*
- *Инфекции на кожата и меките тъкани, в частност целулит, ухапвания от животни, тежки зъбни абсцеси с разпространяващ се целулит.*
- *Костни и ставни инфекции, в частност остеомиелит.*

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 14:1 (ПЕРОРАЛНО-ES)

Augmentin ES (допълнително подсилен), разтвор за деца, е разработен с използването на клинични проучвания за остър среден отит и фармакокинетични/фармакодинамични данни от

животински модели, за да предостави подобро унищожаване на резистентни към пеницилин щамове на *S. pneumoniae* с минимални инхибиращи концентрации за пеницилин до 4 µg/mL включително. Това съотношение отговаря на медицинска необходимост, установена в ръководствата за лечение, които препоръчват повишена доза амоксицилин за лечението на инфекции на дихателните пътища, в частност в области с висока степен на резистентност на *S. pneumoniae*, по-специално резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. ПРУ изброява понастоящем приети показания и обсъжда инфекции на дихателните пътища, остър среден отит, придобита в обществото пневмония, тонзило-фарингит и синусит, инфекции на кожата и меките тъкани и инфекции на пикочните пътища. ПРУ се съгласява да оттегли показанието инфекции на кожата и меките тъкани и тонзило-фарингит, както и първоначално предложеното показание, инфекции на пикочните пътища.

Развитието на Augmentin ES (14:1) е основано на фармакокинетични/фармакодинамични данни, както и на клинични проучвания за ефикасността и безопасността, при които се предоставя повишена доза амоксицилин, два пъти дневно, като същевременно се запазва същата доза клавуланова киселина, както в съществуващите съотношения 7:1 на Augmentin. ПРУ отчита показанията, подкрепени от клинични данни, фармакокинетични/фармакодинамични данни и публикации и съответно достатъчни за това съотношение. СНМР отбелязва, че Augmentin ES е проучен за приложение при деца при персистиращи или рецидивиращи остри средни отити, където има рискови фактори за участието на щамове *S. pneumoniae*, произвеждащи бета-лактамаза с понижена чувствителност към пеницилин. Поради наличието на такива резистентни патогенни микроорганизми, тази високодозова лекарствена форма може да бъде приемлива за лечение на придобита в обществото пневмония. Все пак поради това, че не се предоставя подкрепяща документация за показания, различни от остър среден отит и придобита в обществото пневмония, останалите показания трябва да се премахнат. ПРУ признава, че програмата от фаза III проучва само остър среден отит и че другите показания, включително придобита в обществото пневмония, остър бактериален синусит и инфекции на кожата и меките тъкани, са екстраполирани въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични принципи, тъй като резултатите от проучванията на остър среден отит са показали, че фармакокинетичната/фармакодинамичната концепция предсказва клиничния изход. ПРУ предоставя обширни обяснения за запазването на показанието остър бактериален синусит.

СНМР заключава, че поради липсата на данни за ефикасността, не е оправдано правенето на изводи от ефикасността при остър среден отит за ефикасността при остър бактериален синусит. По отношение на придобита в обществото пневмония се приема, че съотношението 14:1 покрива в достатъчна степен резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. Въпреки че няма клинични данни за ефикасността срещу придобита в обществото пневмония при деца, се приема за възможно да се екстраполират от опита при възрастни. Също се приема, че приложението на Augmentin трябва да се ограничи до показания, при които и двете съставки са необходими. Тъй като Augmentin ES е проучен при лечение на резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*, е запазен текст, съветващ лекарите, които изписват лекарството, че това съотношение е подходящо за приложение при лечение на инфекции, причинени, или за които се подозира, че са причинени от резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. В обобщение СНМР одобрява и приема следния хармонизиран текст, който да се включи в хармонизираната КХП:

„Augmentin е показан за лечение на следните инфекции при деца поне на 3 месеца и под 40 kg телесно тегло, причинени, или за които се предполага, че са причинени от резистентни към пеницилин Streptococcus pneumoniae (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- *Остър среден отит*
- *Придобита в обществото пневмония.*“

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 16:1 (ПЕРОРАЛНО-SR)

След създаването на дозовите режими за Augmentin с трикратен и двукратен дневен прием, резистентността на патогенни микроорганизми в дихателните пътища към пеницилини се

увеличава. Много ръководства за показания като придобита в обществото пневмония и остър бактериален риносинусит съответно препоръчват по-високи дози амоксицилин, за да се осигури запазването на способността за елиминиране на инфекции, причинени от резистентни патогенни микроорганизми, и да се намали потенциалът за разпространение. Съответно Augmentin SR (удължено освобождаване) се разработва, за да посрещне тази нова лекарствена нужда. Augmentin SR е фармакокинетично подсилена лекарствена форма, разработена с цел да максимализира фармакокинетиката/фармакодинамиката и предостави по-ефективна терапевтична възможност срещу патогенни микроорганизми с понижена чувствителност към амоксицилин и пеницилин, в частност *S. pneumoniae*. Таблетката съдържа слой от амоксицилин трихидрат (562,5mg) и клавуланова киселина (62,5mg) с незабавно освобождаване, и един слой от амоксицилин натрий (437,5mg) с удължено освобождаване. Фармакокинетиката на съставката от клавуланова киселина е същата като на обикновените лекарствени форми Augmentin. ПРУ изброява понастоящем одобрените показания за Augmentin SR и обсъжда няколко показания в подробности, както и фармакокинетиката/фармакодинамиката, твърдейки, че *in vivo* данни подкрепят ефикасността на Augmentin SR срещу инфекции, причинени от *S. pneumoniae* с високи минимални инхибиращи концентрации за амоксицилин (4-8 µg/mL). ПРУ взема предвид, че резултатите от проучванията във фаза III потвърждават предвидената ефикасност на Augmentin SR в клинични условия и цитира няколко ръководства, утвърждаващи Augmentin SR в клиничната практика.

СНМР отбелязва, че са използвани фармакокинетични/фармакодинамични принципи при разработката на това съотношение, но не е проведен истински фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ на клиничната база данни. ПРУ отговаря, че Augmentin SR е разработен в отговор на незадоволена лекарствена необходимост (елиминиране на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae* със стойност на минимални инхибиращи концентрации ≥ 2 µg/ml за пеницилин при инфекции на дихателните пътища) и че програмата за клинична разработка включва фармакокинетични проучвания за оценка на подобрените фармакодинамични свойства. Разгледаните данни показват клиничните ползи от лекарствената форма с удължено освобождаване и образуват научната база за одобряване на настоящите национални лицензи за Augmentin SR. ПРУ предоставя изчерпателно резюме на оценените ключови проучвания и допълнителни основания и данни в подкрепа на показанието придобита в обществото пневмония, остър бактериален синусит и тежки обостряния на хроничен бронхит. ПРУ заключава, че Augmentin SR показва бактериологична и клинична ефикасност срещу чувствителни и резистентни ключови респираторни патогенни микроорганизми при емпирично приложение. Лекарството показва значителна полза в области с висока честота на резистентни *S. pneumoniae* към амоксицилин или към група лекарства и при избрани пациенти (напр. с изолати от *S. pneumoniae*, имащи минимални инхибиращи концентрации до 4 µg/mL включително).

СНМР приема научната обосновка и теоретичното фармакокинетично/фармакодинамично разглеждане в основата на развитието на тази лекарствена форма, както и че тя е изключително насочена към лечение на инфекции, причинени от резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. Показанието придобита в обществото пневмония се подкрепя, но показанията за остър бактериален синусит и тежки обостряния на хроничен бронхит изискват допълнително обсъждане. Отбелязано е, че препоръчителната дозировка за съотношението 16:1 е дневна доза от 4 g амоксицилин и 250 mg клавуланова киселина, които водят до серумни концентрации, ефективни дори и срещу резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. Следователно съотношението 16:1 би трябвало да е ефективно при всички показания, за които е демонстрирана ефикасност от други лекарствени форми. Въпреки това поради ограничението на данните от клиничните изпитвания основно до пациенти с придобита в обществото пневмония, при наличието на съпътстващи заболявания, СНМР ограничава показанието само до придобита в обществото пневмония. В допълнение приложението на Augmentin трябва да се ограничи до показания, при които и двете съставки са необходими. Тъй като Augmentin SR е разработен, клинично изпитан и одобрен за лечението на резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*, е запазен текст, съветващ лекарите, които изписват лекарството, че тези лекарствени форми са подходящи за приложение при лечение на инфекции, причинени или за които се подозира, че са причинени от резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. В обобщение

СНМР одобрява и приема следния хармонизиран текст, който да се включи в хармонизираната КХП:

„Augmentin е показан за лечение на придобита в обществото пневмония при възрастни и подрастващи на поне 16 годишна възраст, причинена или за която се подозира, че е причинена от резистентни към пеницилин Streptococcus pneumoniae (вж. точка 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилното приложение на антибактериални агенти.“

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА ИНТРАВЕНОЗЕН AUGMENTIN В СЪОТНОШЕНИЕ 5:1 И 10:1

Интравенозният Augmentin е показан за лечение на инфекции, за които се смята, че е необходима парентерална терапия, поради сериозността на инфекцията, или когато пациентът не може да понесе пероралната терапия. Разработени са две съотношения за интравенозно приложение: една лекарствена форма 5:1 и една 10:1. Тези две съотношения позволяват гъвкавост в дозировката на амоксицилин, като същевременно се доставя необходимата доза клавуланова киселина. ПРУ предоставя сравнителни и несравнителни клинични проучвания, установяващи безопасността и ефикасността, и изброява проучените показания. Проучванията предполагат, че доза от 1,2g (1 000/200 mg; съотношение 5:1) три пъти дневно като цяло е достатъчна за лечението и че в много случаи интравенозното лечение бива последвано от перорално. ПРУ предоставя голямо количество данни в подкрепа на интравенозното приложение на Augmentin, включително проучвания и статии, потвърждаващи ефикасността както на интравенозната терапия, така и на последователността от интравенозна/перорална терапия с Augmentin при лечение на инфекции на долните дихателни пътища.

СНМР като цяло се съгласява със заключението на ПРУ, но обсъжда допълнително показанията за инфекции на долните дихателни пътища, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища, гинекологични инфекции, инфекции на кожата и меките тъкани, костни и ставни инфекции и профилактиката на хирургични инфекции, и одобрява, и приема следният хармонизиран текст да се включи в хармонизираните КХП:

- *Тежки инфекции на ухото, носа и гърлото (като мастоидит, перитонзиларни инфекции, епиглотит и синусит, когато са съпроводени от тежки системни признаци и симптоми)*
- *Тежки обостряния на хроничен бронхит (съответно диагностициран)*
- *Придобита в обществото пневмония*
- *Цистит*
- *Пиелонефрит*
- *Инфекции на кожата и меките тъкани, в частност целулит, ухапвания от животни, тежки зъбни абсцеси с разпространяващ се целулит.*
- *Костни и ставни инфекции, в частност остеомиелит*
- *Интраабдоминални инфекции*
- *Инфекции на женските полови органи.*

Профилактика срещу инфекции, свързани с тежки хирургични операции при възрастни, като тези, включващи:

- *Стомашно-чревен тракт*
- *Тазова кухина*
- *Глава и шия*
- *Операции на жлъчните пътища*

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

Няколкото различни лекарствени форми на Augmentin, различаващи се по съотношението на амоксицилин към клавуланова киселина, позволяват на лекаря да варира в дозата на всеки отделен компонент и предоставят удобството на комбинираната таблетка или инжекция. Основната идея е да се поддържа постоянна доза на клавулановата киселина за всяка доза Augmentin, докато количеството на амоксицилин се променя в зависимост от тежестта на инфекцията, мястото на инфекцията (и съответно вероятните патогенни причинители) и местния модел на чувствителност на вероятните патогенни причинители към амоксицилин/клавуланова киселина. С оглед да се осигурят хармонизирани дозови препоръки за всички страни, са предложени стандартна доза и по-висока доза за всяка лекарствена форма както за деца, така и за възрастни. При някои показания и региони с по-висока честота на резистентност е възможно да е подходящ по-висок дозов режим, дори и ако инфекцията не е категоризирана като „тежка”. Съответно има припокриване в препоръките при определяне на подходящата обща дневна доза на амоксицилин за различните по тежест инфекции, което позволява на лекаря да избере най-подходящия дозов режим за нуждите на отделния пациент (включително възраст, тегло и бъбречна функция). Препоръките за лечение при деца са хармонизирани според теглото, а не според възрастта, като единственото изключение е лимитът за най-ниска възраст при лечение при много млади пациенти. Препоръките за дозировките при пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функция също са опростени и хармонизирани.

Добавени са текстове за лекарствените форми, съдържащи 125 mg клавуланова киселина на доза, указващи, че ако възникне необходимост от по-висока дневна доза амоксицилин, се препоръчва приложение на различно съотношение Augmentin, за да се избегне приложение на ненужно високи дневни дози клавуланова киселина. Всички обсъждания, специфични за дадено съотношение Augmentin, са отразени по-долу.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 2:1 (ПЕРОРАЛНО)

Това съотношение не се препоръчва за приложение при деца под шестгодишна възраст. При възрастни по-високата дозировка се препоръчва за тежки инфекции, включително хронични и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища и инфекции на долните дихателни пътища. При деца по-високата дозировка се препоръчва за инфекции като среден отит, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища. СНМР се съгласява с препоръките за дозиране, основани на теглото при деца, както и на предложението за различни дозови режими, имайки предвид аргумента, че „изборът на дозов режим се определя от преобладаващото ниво на резистентност и от фактори като тежест на инфекцията”. Въпреки това с оглед на резултатите от най-новите проучвания, СНМР включва твърдението, че дозовите режими с по-ниска доза (2:1 и 4:1) не са подходящи за приложение, когато има висок риск за понижена чувствителност или резистентност на предполагаемите патогенни причинители към бета-лактамни агенти, която не се медира от бета-лактамази, чувствителни на потискане от клавуланова киселина. Точката относно дневната доза е ревизирана и е полесна за четене. Текстът за дозирането е ревизиран, като предоставя ръководства относно приложението на суспензия Augmentin при деца над 6 годишна възраст и под 40 kg. СНМР също прави разлика между таблетките със съотношение 2:1 (и диспергиращите се таблетки) и праха за перорална суспензия. Долната граница за таблетките е 40 kg телесно тегло, въз основа на минималната доза (250/125 mg три пъти дневно), докато долната възрастова граница е ограничена на 6 години, въз основа на понастоящем одобрените 2:1 лекарствени форми.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 4:1 (ПЕРОРАЛНО)

Няма налични клинични данни за дози по-високи от 40/10 mg/kg/ден при деца на възраст под 2 години. При възрастни по-високата дозировка се препоръчва за тежки инфекции, включително хронични и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища и инфекции на долните дихателни пътища. При деца по-високата дозировка се препоръчва за инфекции като среден отит, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища. Като цяло, СНМР се съгласява с препоръките за дозиране, основани на теглото при деца, както и на предложението за различни дозови режими, имайки предвид аргумента, че „изборът на дозов режим се определя от преобладаващото ниво на резистентност и също така (в някои държави-

членки) от фактори като тежест на инфекцията“. Въпреки това с оглед на резултатите от най-новите проучвания СНМР включва твърдението, че дозовите режими с по-ниска доза (2:1 и 4:1) не са подходящи за приложение, когато има висок риск за понижена чувствителност или резистентност на предполагаемите патогенни причинители към бета-лактамени агенти, която не се медира от бета-лактамази, чувствителни на потискане от клавуланова киселина. Точката относно дневната доза е ревизирана и е по-лесна за четене.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 7:1 (ПЕРОРАЛНО)

Не са налични клинични данни за дозите над 45/6,4 mg/kg/ден при деца на възраст под 2 години и съответно не могат да се направят препоръки за дозировки при тази популация. При възрастни по-високата доза се препоръчва за тежки инфекции, включително хронични и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища и инфекции на долните дихателни пътища. При деца по-високата дозировка се препоръчва за инфекции като среден отит, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища. СНМР одобрява и добавя текст, отразяващ дозовия режим, предложен с оглед на фармакокинетичната/фармакодинамичната обосновка и разпространението на резистентност в Европа.

Текстът относно дневната доза е ревизиран и е по-лесен за четене. Наличните данни, подкрепящи дозовите режими с двукратен и трикратен дневен прием, са отразени и дозовият режим с двукратен дневен прием е обявен за стандартен, докато режимът с трикратен прием се споменава като по-висока доза, *специално за инфекции като среден отит, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища*, което дава на лекаря гъвкавостта да избере най-подходящия дозов режим, в зависимост от клиничните и местните/регионалните фактори.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 8:1 (ПЕРОРАЛНО)

Няма клинични данни за приложението при деца на възраст под 1 месец. Съответно не могат да бъдат направени препоръки за дозиране при тази популация. При възрастни по-високата дозировка се препоръчва за тежки инфекции, включително хронични и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища и инфекции на долните дихателни пътища. При деца на възраст един или повече месеца по-високата дозировка се препоръчва за по-тежки инфекции. СНМР препоръчва временно оттегляне на препоръката за удвояване на дозовите режими със съотношение 2:1 и 4:1 в полза на приложението на лекарствените форми с по-високо съотношение на амоксицилин към клавуланова киселина като 7:1 и 8:1.

Няма данни в подкрепа на точно определение за приемлива максимална дневна доза за клавулановата киселина. Тъй като дневна доза от 375 mg се приема за достатъчна за потискане на чувствителните бета-лактамази, се приема, че предложеният текст отразява по-точно ситуацията, отколкото определянето на максимална дневна доза. СНМР се съгласява, като това трябва да доведе до стандартна дневна доза клавуланова киселина за всички лекарствени форми с 125 mg клавуланова киселина на доза. Тази стандартна дневна доза не трябва да се надвишава и е всъщност максималната дневна доза, допринасяща за безопасното приложение на Augmentin. Стандартната доза се прилага три пъти дневно и СНМР ограничава по-ниската доза до инфекции на кожата и меките тъкани и нетежък синусит.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 14:1 (ПЕРОРАЛНО - ES)

Съотношението 14:1 на Augmentin е разработено специално за приложение при деца (тежачи под 40 kg), където са необходими по-високи концентрации на амоксицилин спрямо една и съща единична доза клавуланова киселина. Дозовите препоръки за Augmentin ES се подкрепят от клиничните данни за безопасност и ефикасност при остър среден отит. Препоръчителната доза на суспензията Augmentin ES е 90/6,4 mg/kg/ден в две отделни дози на 12-часови интервали за 10 дни. Няма клинични данни за приложението на амоксицилин/клавуланова киселина при деца на възраст под 3 месеца.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 16:1 (ПЕРОРАЛНО - SR)

Съотношението 16:1 на Augmentin е разработено и проучено за специфични показания при възрастни и подрастващи на възраст 16 и повече години, където са необходими по-високи концентрации на амоксицилин спрямо клавуланова киселина. Дозовите препоръки за Augmentin SR са подкрепени от обширни клинични данни за безопасност и ефикасност. Augmentin SR има важна роля в лечението на инфекции, в частност в страни и области с високи нива на резистентност на *S. pneumoniae*. ПРУ обсъжда дозовите режими и заявява, че механизмът на потискане на бактериалните бета-лактамази от клавулановата киселина е различен от този на амоксицилин: докато амоксицилин е високо бактерициден агент, който действа чрез свързване с един или повече от пеницилин-свързващите протеини, участващи в синтеза на клетъчната стена, клавулановата киселина е конкурентен необратим инхибитор на определени вътреклетъчни бактериални бета-лактамази и предпазва амоксицилин от разрушаване от тези ензими. Ефикасното елиминиране на произвеждащите бета-лактамази организми от амоксицилин/клавуланова киселина зависи от началното ефективно потискане на бета-лактамазите от клавулановата киселина. Още повече един пост-бета-лактамазен инхибиторен ефект допълнително подкрепя заключението, че инхибиторните ефекти на клавулановата киселина срещу бета-лактамазите се запазват в значителна степен и след като клавулановата киселина вече не се среща в серума. Клиничните проучвания при придобита в обществото пневмония и тежки обостряния на хроничен бронхит допълнително потвърждават ефикасността на Augmentin SR при лечение на инфекции, дължащи се на произвеждащи бета-лактамази *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. ПРУ счита, че наличните данни потвърждават това, че Augmentin SR съдържа достатъчно клавуланова киселина, за да предостави пълна защита от бета-лактамазите на *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. СНМР се съгласява, че дозата от 125 mg клавуланова киселина два пъти дневно се смята за подходяща за потискане на бета-лактамазите на *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 5:1 (ИНТРАВЕНОЗНО)

Хирургичната профилактика с интравенозен Augmentin трябва да има за цел да предпазва пациента в период на риск от инфекция. Явни клинични признаци на инфекция по време на операция изискват нормален курс на интравенозна или перорална постоперативна терапия. СНМР се съгласява да премахне текста за добавяне на самостоятелен амоксицилин за съотношението 5:1, тъй като съотношението 10:1 представлява подходяща алтернатива. ПРУ предлага честота на приложение, по-голяма от три пъти дневно (на всеки 8 часа), да се приеме за подходяща в някои държави-членки, в зависимост от вида на инфекцията или хирургичната процедура. СНМР не се съгласява, тъй като ограничението от три пъти дневно е основано на максималната доза клавуланова киселина, която не трябва да се надвишава без ясни научни доказателства.

Дванадесетчасовото дозиране на съотношението 5:1 се преразглежда за лечение на инфекции, тъй като по-голямата част от клиничните проучвания оценяват трикратния режим на дозиране. В допълнение дозов режим два пъти дневно на съотношението 5:1 при възрастни (≥ 40 kg) не би предоставил подходящите фармакокинетични/фармакодинамични данни и фармакокинетичните параметри за интравенозна доза от 1,2 g не са определени. Все пак за 1,1 g амоксицилин/клавуланова киселина, прилагани интравенозно три пъти дневно, $T_{>}$ минималната инхибираща концентрация е налице за 40 % от дозовия интервал за патогени с минимална инхибираща концентрация до 4 $\mu\text{g/mL}$. Съответно дозов режим два пъти дневно вероятно не би достигнал необходимата фармакокинетична/фармакодинамична цел за елиминиране на инфекция от патогенни микроорганизми с по-висока минималната инхибираща концентрация. Патогенни микроорганизми с по-висока минималната инхибираща концентрация са по-чести при пациенти с по-тежки инфекции и режим с интравенозно дозиране два пъти дневно потенциално би довел до по-лоши резултати. В заключение дозировката при деца за съотношението 5:1 е преразгледана, тъй като интравенозните дози на клавуланова киселина, по-големи от 5 mg/kg, не се препоръчват и точка 4.2 вече съдържа текстове, подкрепящи приложението на различни концентрации, когато са необходими по-високи дози амоксицилин.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА AUGMENTIN СЪОТНОШЕНИЕ 10:1 (ИНТРАВЕНОЗНО)

Хирургичната профилактика с интравенозен Augmentin трябва да има за цел да предпазва пациента в период на риск от инфекция. Явни клинични признаци на инфекция по време на операция изискват нормален курс на интравенозна или перорална постоперативна терапия. Въз основа на обосновката за премахване на добавянето единствено на амоксицилин за съотношението 5:1, е добавена информация за повишаване на дозата клавуланова киселина. Честотата на приложение е преразгледана, тъй като не трябва да е по-висока от три пъти дневно (на всеки 8 часа), основана на максималната доза клавуланова киселина, която не трябва да бъде превишавана без ясни научни доказателства. В съответствие с предишното обсъждане за 12-часово дозиране, СНМР променя съответно дозировката за интравенозното съотношение 10:1.

ПОСЛЕДВАЩА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ

СНМР се съгласява с предложението на ПРУ да се включи текст в КХП за няколко лекарствени форми на Augmentin, отнасящ се до възможността за последваща перорална терапия след интравенозно лечение за някои показания, но е на мнение, че преминаването от интравенозна към перорална терапия не е ограничено само до определени показания и трябва да бъде възможно за всички показания. В допълнение преминаването от интравенозна към перорална терапия за Augmentin 14:1(ES) и 16:1 (SR) се приема за ценна възможност за преминаване от интравенозно лечение при инфекции, където резистентни към пеницилини *Streptococcus pneumoniae* са или се предполага, че са причинители, и където е необходимо продължаване на лечението с перорален Augmentin. Поради това СНМР приема следния текст за всички интравенозни лекарствени форми на Augmentin:

„Лечението с Augmentin може да бъде започнато с интравенозна лекарствена форма и завършено с перорална форма, която се приема за подходяща за индивидуалния пациент.“

ДОЗИРОВКА ПРИ СПЕЦИАЛНИ ГРУПИ ПАЦИЕНТИ

При бъбречни нарушения публикуваната литература за фармакокинетиката на амоксицилин и клавуланова киселина, прилагани при пациенти с бъбречни нарушения, показва намаление на бъбречния клирънс и за двете лекарства и че намалението на бъбречната функция има по-голямо влияние върху клирънса на амоксицилин, отколкото върху клирънса на клавуланова киселина. ПРУ счита, че за дозови режими, включващи съотношения 7:1 и 8:1 и интравенозни съотношения 10:1, няма достатъчни данни, на които да бъдат основани препоръки за дозировките при пациенти с тежки бъбречни нарушения (<30 mL/min). Вместо това на лекарите се препоръчва да прилагат съотношение 4:1, където терапевтичните нива на клавуланова киселина в подобни случаи са описани в литературата. ПРУ също така потвърждава, че дозировката за съотношението 4:1 е широко препоръчвана в рамките на ЕС за пациенти с бъбречни нарушения. При чернодробни нарушения има недостатъчни данни за изработване на препоръки за дозиране; на лекарите се препоръчва да дозират с повишено внимание и редовно да следят чернодробната функция. В точка 4.4 за всички лекарствени форми е включен текст, за да се наблегне на това, че Augmentin трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробни нарушения.

Точка 4.3 - Противопоказания

Точката от КХП за противопоказания определя онези ситуации, в които лекарството не трябва да се прилага на пациента поради причини, свързани с безопасността. Обсъдените противопоказания важат за всички съотношения на Augmentin. В частност са обсъдени противопоказанията, отнасящи се за мононуклеоза, тежко чернодробно нарушение или чернодробна недостатъчност, за наличието на аспартам в пероралната суспензия и свръхчувствителност към амоксицилин, клавуланова киселина или някое от помощните вещества. СНМР счита, че противопоказание за всички бета-лактамни антибиотици е

неподходящо и ненужно рестриктивно, като потенциално се изключват няколко бета-лактамни антибиотици при пациенти, които могат да ги приемат безопасно. За да се реши този проблем, са приети следните текстове за хармонизираната КХП:

„Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от пеницилините или някои от помощните вещества.

Анамнеза за остра незабавна реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друг бета-лактам агент (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за жълтеница/чернодробно нарушение, дължащо се на амоксицилин/клавуланова киселина(вж. точка 4.8)“

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тази точка съдържа подробна информация за условията и специалните групи пациенти, при които Augmentin трябва да се прилага с повишено внимание. За всички лекарствени форми на Augmentin важат едни и същи предупреждения и предпазни мерки, освен няколко текста, специфични за отделни форми, като текст, специфичен за интравенозната форма, отнасящ се до количеството натрий и калий, съдържащо се в Augmentin. В частност данните за бъбречно нарушение, кристалурия и разрастване на гъбични инфекции и остра генерализирана екзантематозна пустулоза са разгледани и са направени предложения за хармонизиран текст. ПРУ също така разглежда допълнителните текстове, налични в КХП на някои държави-членки. Повечето от тези твърдения са вече отразени в предложените хармонизирани текстове или за тях липсват доказателства. Твърдения във връзка с лечението на възрастни пациенти (>60 години), обсъдени са възможният ефект на амоксицилин върху глюкозните тестове, глюкозно-галактозната малабсорбция и лъжливо-положителните резултати от *Platelia Aspergillus* антигенни тестове по време на лечение. В обобщение, СНМР одобрява и приема хармонизиран текст за включване в хармонизираните КХП.

Точка 4.5 - Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията важат за всички съотношения на Augmentin. Амоксицилин, като другите бета-лактамни антибиотици, се екскретира основно през бъбреците и не се метаболизира от СУР450 ензимите; клавулановата киселина частично се метаболизира от черния дроб и основно се екскретира непроменена в урината. Съответно е малко вероятно метаболитните лекарствени взаимодействия, влияещи на нивата на всяка съставка, да са от клинично значение. СНМР отбелязва подробния преглед на литературата и анализа на наличните данни, проведени от ПРУ, и се съгласява с текста за оралните антикоагуланти, но изисква от ПРУ да включи текст за взаимодействието с метотрексат. СНМР се съгласява с текст, ясно заявяващ, че съвместното приложение на пробенецид и Augmentin не се препоръчва. Научната основа за включване на текст относно взаимодействията с орални контрацептиви е оценена и е констатирана липса на доказателства за взаимодействие между Augmentin и орални контрацептиви.

Точка 4.6 - Бременност и кърмене

Информацията, предоставена за тази точка, важи за всички съотношения на Augmentin. СНМР отбелязва подробния анализ на одобрените и предложени текстове и в обобщение СНМР счита, че приложението на Augmentin трябва да се избягва по време на бременност, освен когато се приема за необходимо от лекаря и че амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилагат по време на кърменето, само след оценка на съотношението полза/риск от лекуващия лекар. СНМР приема хармонизиран текст за включване в хармонизираните КХП.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

СНМР приема, че за всички съотношения Augmentin могат да възникнат нежелани реакции и включва препоръки в хармонизираните КХП.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

В последните години ПРУ е разработил проактивен процес за разпознаване на сигналите за безопасност, състоящ се от непрекъснат преглед на важни индивидуални случаи, преглед на съвкупните данни за нежелани събития чрез използването на диспропорционални анализи и преглед на публикуваната медицинска литература. СНМР изисква използването на данните за честотата да става в съответствие с насоките в КХП и препоръчва употребата на въведение, описващо честотите. Устното заявление за честотите трябва да е в съответствие с обновените шаблони за качествен анализ на документите и честотите трябва да бъдат изброени в таблица. СНМР приема хармонизиран текст за тази точка.

Точка 4.9 - Предозиране

СНМР препоръчва включването на следното в хармонизираната КХП:

„Симптоми и признаци на предозиране

Може да има забележими стомашно-чревни симптоми и нарушение на водния и електролитния баланс. В някои случаи е наблюдавана амоксицилинова кристалурия, водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

При пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, получаващи високи дози, могат да се появят гърчове.

Съобщено е, че амоксицилин може да преципитира в уринарни катетри, главно след интравенозно приложение на големи дози. Трябва редовно да се проверява проходимостта (вж. точка 4.4).

Лечение при отравяне

Стомашно-чревните симптоми могат да се лекуват симптоматично, с особено внимание спрямо водния/електролитния баланс.

Амоксицилин/клавуланова киселина могат да се изчистят от кръвообращението чрез хемодиализа.“

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Това е особено важна точка за антибактериалните средства. ПРУ обновява КХП за Augmentin в съответствие с ръководството на СНМР относно разработването на антибактериални агенти. Направени са предложения за всяка подточка („Механизъм на действие“ и „Механизми на резистентност“, „Фармакокинетични/Фармакодинамични връзки“ и „Бактерицидни нива“). Бактерицидните нива EUCAST трябва да се прилагат точно така, както са дадени от EUCAST и списъците от патогенни микроорганизми за всички лекарствени форми са също така ограничени до патогените, важни за хармонизираните показания. СНМР приема следното изречение, за да заяви, че съотношенията на Augmentin ES (14:1) и SR (16:1) могат да бъдат прилагани за лечение на *S.pneumoniae* с понижена чувствителност към пеницилин при одобрените показания:

„Тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина е подходяща за лечение на Streptococcus pneumoniae, които са резистентни към пеницилин само при одобрените показания (вж. точка 4.1).“

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

ПРУ обсъжда фармакокинетичните данни за всички съществуващи лекарствени форми на Augmentin, групирани според техните съответни съотношения. Данните образуват основата на съответните точки в предложените хармонизирани КХП. Също така са обобщени ADME (абсорбция, разпределение, метаболизъм, екскреция) свойствата на амоксицилин и клавуланова киселина, самостоятелно и в комбинация. СНМР се съгласява с предложението на ПРУ. В обобщение, СНМР одобрява и приема хармонизиран текст за включване в хармонизираните КХП.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

СНМР отбелязва представянето и обобщението на ПРУ на различната налична информация в тази точка и одобрява и приема хармонизиран текст.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

Точки 1, 2 и 3 трябва да се попълнят съответно за дадената страна. Също така, точки 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 и 6.5 ще бъдат попълнени съответно за дадената страна. За точка 6.6 важи „Няма специални изисквания“ за изхвърлянето на излишните материали.

ЛИСТОВКА И ИЗПИТВАНЕ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЯ

Споменатите предложени промени за КХП са съответно отразени в листовките, ако имат отношение към пациентите. Проведен е цялостен преглед на качеството на информацията за продукта и листовката е съответно преработена. Възможността за чупене на таблетките Augmentin SR за улесняване на гълтането е оценена и одобрена. Проведено е пълно и изчерпателно изпитване от потребителя на листовката и СНМР счита за приемливи предоставените два доклада за изпитване на четливостта и обобщаващите доклади.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- обхватът на процедурата по отношение е хармонизацията на кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката

- кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научните дискусии в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва изменение в разрешенията за употреба, за които кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Augmentin и свързани с него имена (вж. Приложение I).