

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O  
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH  
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU AUGMENTIN A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Augmentin je dobře zavedený a široce užívaný antibakteriální kombinovaný přípravek obsahující semi-syntetické antibiotikum amoxicilin (ve formě amoxicilin trihydrátu) a inhibitor  $\beta$ -laktamáz, kyselinu klavulanovou (ve formě draselné soli). Kombinace amoxicilin / kyselina klavulanová byla původně vyvinuta jako reakce na potřebu perorálního širokospektrého antibiotika, které pokrývá i patogeny produkující  $\beta$ -laktamázu. Perorální lékové formy přípravku Augmentin jsou celosvětově dostupné od roku 1981 a intravenózní lékové formy od roku 1984. V průběhu let se měnil poměr amoxicilinu a kyseliny klavulanové, tak aby odrážel potřeby předepisujících lékařů, aby bylo dávkování vhodnější a aby odpovídal doporučením pro léčbu závažnějších infekcí nebo infekcí způsobených rezistentními organismy. Amoxicilin působí inhibicí enzymu transpeptidázy, který je zodpovědný za vytváření příčných vazeb peptidoglykanu v bakteriální buněčné stěně. Amoxicilin tak oslabuje buněčnou stěnu, čímž působí bobtnání a následně prasknutí buněk. Protože amoxicilin je snadno hydrolyzovatelný  $\beta$ -laktamázu, obsahuje přípravek Augmentin také inhibitor  $\beta$ -laktamázy, kyselinu klavulanovou, která chrání amoxicilin před degradací a rozšiřuje jeho antibakteriální spektrum na mnoho bakterií, které jsou normálně k penicilinům a cefalosporinům rezistentní.

K perorálnímu (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 a 16:1) a parenterálnímu (5:1 a 10:1) použití u dospělých a u dětí je registrován široký okruh různých variant balení přípravku Augmentin se vzrůstajícím poměrem amoxicilinu ke kyselině klavulanové. Všechny registrace v EU byly schváleny cestou vnitrostátních registrací; což vedlo k množství rozdílů v informacích o přípravku, zejména v oddílech Indikace a Dávkování, proto byl zahájen postup předložení záležitosti k přezkoumání, aby se vyřešily rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku, a aby byl tudíž souhrn údajů o přípravku sjednocen napříč celou EU. Držitel rozhodnutí o registraci projednal a zhodnotil mnoho indikací z hlediska jednotných formulářů (GDS) držitele rozhodnutí o registraci, z hlediska publikovaných údajů, literatury, důležitých studií a současné klinické praxe. Pro tuto řadu lékových forem schválených v různých členských státech bylo provedeno hodnocení poměru přínosů a rizik s odkazem na charakter rezistence existující v těch členských státech, kde je přípravek na trhu. Hodnocení poměru přínosů a rizik, které provedl výbor CHMP, se netýká použití těchto přípravků na jiných trzích, kde se může uplatňovat rozdílný charakter rezistence.

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl odůvodnění pro různé lékové formy, které byly zařazeny do skupin podle poměrů amoxicilin / kyselina klavulanová bez ohledu na koncentrace účinných látek a lékové formy v rámci každé z těchto skupin podle poměrů. Navrhované znění oddílů 4.1 a 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro lékové formy se stejným poměrem amoxicilin / kyselina klavulanová je projednáno v pořadí od nejnižšího poměru 2:1 přes nejvyšší poměr u perorálních přípravků 16:1 až k poměru 10:1 u intravenózních (IV) přípravků. Text navrhovaný pro ostatní oddíly souhrnu údajů o přípravku a pro příbalové informace je platný pro všechny lékové formy bez ohledu na tento poměr, s výjimkou situací, kdy je to jasně uvedeno. Během tohoto hodnocení se objevily některé nedořešené otázky, kterými se má držitel rozhodnutí o registraci dále zabývat.

#### **2.1 Kritické hodnocení**

##### **Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace**

Na začátku celého postupu, před procesem sjednocování, byly indikace seskupeny pro různé poměry následovně:

- Perorální lékové formy s nízkým poměrem (2:1, 4:1 a 7:1) všeobecně registrované pro stejnou skupinu indikací.
- Intravenózní lékové formy ve dvou poměrech (5:1 a 10:1) registrované pro stejnou skupinu indikací.

- Přípravky Augmentin ES (extra silný) a SR (s prodlouženým uvolňováním), vytvořené tak, aby splňovaly specifické klinické potřeby, které souvisí s výskytem rezistentních patogenů. Tato skupina indikací se liší od skupiny indikací pro lékové formy s nízkým poměrem.
- Lékové formy s poměrem 8:1 pro obecné použití u populace s normálními ledvinovými funkcemi, které jsou schváleny pouze ve Francii a které jsou spojeny s vlastní skupinou indikací.

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE BĚŽNÉ PRO NĚKOLIK POMĚRŮ PŘÍPRAVKU AUGMENTIN:**

##### Tonzilitida

Držitel rozhodnutí o registraci připustil, že přípravek Augmentin není lékem první volby pro léčbu akutní streptokokové tonzilitidy, je však doporučen jako možná alternativa pro léčbu pacientů, kteří mají mnohočetné opakující se epizody streptokokové tonzilitidy, protože se potvrdilo, že přípravek Augmentin u vysokého procenta pacientů odstraňuje streptokoky z nosohltanu. Držitel rozhodnutí o registraci proto vyjádřil názor, že přípravek Augmentin představuje účinnou léčbu recidivující tonzilitidy, jelikož je účinný a široce používaný k léčbě infekcí horních cest dýchacích obecně a kromě toho je účinný proti Gram-pozitivním a Gram-negativním kokům a anaerobům. Kyselina klavulanová navíc chrání amoxicilin před inaktivací v případech, kde mohou být infekce polymikrobiální nebo mohou být přítomny nepatogenní organismy produkující  $\beta$ -laktamázu. Výbor CHMP poznamenal, že tonzilitida/faryngitida a nekomplikovaná sinusitida jsou často virového původu, a jsou-li způsobeny bakteriemi, je nejčastějším patogenem *S. pyogenes*, který je vždy citlivý vůči penicilinu a měl by být léčen samotným amoxicilinem nebo penicilinem. Léčba recidivující tonzilitidy přípravkem Augmentin vychází z předpokladu, že jiné bakterie dutiny ústní vylučují své  $\beta$ -laktamázy do okolního prostředí, a tím inaktivují nechráněné peniciliny. Výbor CHMP se shodl na tom, že dostupné důkazy pro tuto indikaci nejsou dostačující, jestliže nejsou podpořeny klinickými údaji, a tuto indikaci pro všechny lékové formy vypustil.

##### Septikémie

Výbor CHMP požádal, aby byla indikace septikémie úplně stažena, protože musí být dostatečně léčen fokus septikémie, a tato indikace tudíž není přijatelná. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil se stažením indikace septikémie ze všech souhrnů údajů o přípravku perorálních a parenterálních lékových forem.

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE BĚŽNÉ PRO POMĚRY PŘÍPRAVKU AUGMENTIN 2:1, 4:1, 7:1 A 8:1 (PERORÁLNÍ PŘÍPRAVKY)**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhnul stejné indikace pro poměry 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1 a tyto indikace byly projednány společně. Rovnocennost různých dávkovacích schémat byla potvrzena randomizovanými klinickými studiemi u dospělých u několika komunitních infekcí a u dětských pacientů.

##### Infekce urogenitálního ústrojí

Výbor CHMP dospěl k závěru, že tato obecná indikace není přijatelná, protože amoxicilin / kyselina klavulanová ani amoxicilin nejsou v současnosti indikovány k léčbě onemocnění způsobených bakterií *N. gonorrhoeae*. Po zhodnocení odpovědi držitele rozhodnutí o registraci se výbor CHMP shodl na tom, že přípravek Augmentin je vhodný lék pro požadované indikace cystitida a pyelonefritida. Ačkoliv mnoho patogenů, které jsou důležité pro vznik infekcí močového ústrojí, vykazuje podíl rezistence k Augmentinu > 10 %, je tento přípravek považován za vhodnou alternativu, protože všechna antimikrobiální léčiva v této indikaci mají podobný problém a výběr léku záleží na konkrétním pacientovi a na epidemiologické situaci. Výbor CHMP přijal indikace „Cystitida“ a „Pyelonefritida“.

##### Nitrobřišní sepse

Kombinace amoxicilin / kyselina klavulanová není pro nitrobřišní sepsi doporučena. Empirická antibakteriální léčba musí pokrývat široké spektrum aerobních i anaerobních patogenů. Přípravek Augmentin má vhodnou FK/FD, které předpovídají klinickou účinnost proti Gram-pozitivním a mnoha Gram-negativním patogenům, včetně anaerobních patogenů, a dobře proniká do peritonea. Tyto vlastnosti z něj činí vhodné antibiotikum pro léčbu nitrobřišních infekcí. Výbor CHMP schválil údaje a odůvodnění držitele rozhodnutí o registraci, zejména potvrdil polymikrobiální povahu nitrobřišních infekcí, a současné použití přípravku Augmentin v kontrolovaných studiích podporuje použití přípravku Augmentin jak pro úvodní empirickou intravenózní léčbu, tak i pro pokračující perorální léčbu po přechodu z léčby intravenózní. Tento fakt je dále podložen několika pokyny a výbor CHMP přijal indikaci: „*Nitrobřišní infekce*“ pro IV lékové formy přípravku Augmentin.

#### Infekce horních cest dýchacích

Výbor CHMP vzal na vědomí, že několik klinických studií srovnávalo účinnost různých dávkovacích schémat amoxicilinu / kyseliny klavulanové u recidivující tonzilitidy a že mnoho vnitrostátních pokynů doporučuje přípravek Augmentin nebo penicilin + inhibitor  $\beta$ -laktamázy jako léčbu první volby u akutního zánětu středouší (otitis media), což je obvykle bakteriální superinfekce s hnisavou nebo hlenohnisavou tekutinou ve středouší. U dospělých je otitis media vzácná, ale podílejí se na ní stejné bakterie jako u dětí a výběr léčiva se neliší. Amoxicilin / kyselina klavulanová je doporučena léčba, obzvláště nejsou-li k dispozici žádné bakteriologické ukazatele. U infekcí jiných než akutní otitis media se obvykle úvodní antibiotická léčba nedoporučuje. Tato indikace je dobře zavedená a výbor CHMP dospěl k závěru, že by měla být omezena na „*akutní zánět středouší (otitis media)*“.

#### Infekce dolních cest dýchacích a akutní bronchitida

V souladu s pokyny by měla být antibiotická léčba zvažována u pacientů s infekcemi DCD v následujících situacích: předpokládaná nebo potvrzená pneumonie, vybrané případy exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, pacienti ve věku nad 75 let a horečka, srdeční selhání, diabetes mellitus a závažné neurologické onemocnění. Tyto indikace jsou schválené ve všech státech EU a přípravek Augmentin je přijat jako účinná léčba v několika vnitrostátních pokynech. V případě akutní bronchitidy u dětí pokyny uvádějí, že u průměrného pacienta s nekomplikovanou infekcí DCD léčeného v rámci primární péče, kde není podezření na pneumonii, se antibiotická léčba neukázala být přínosnější než placebo. V přehledu z databáze Cochrane se dospívá k závěru, že přínos antibiotické léčby u pacientů s akutní bronchitidou byl jen malý a nepřevážil nad vedlejšími účinky léčby. Výbor CHMP byl toho názoru, že většina akutních bronchitid je virové etiologie a soustavná potřeba antibiotické léčby je sporná. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil se stažením indikace akutní bronchitida, protože tuto indikaci lépe vystihuje formulace „*Akutní exacerbace chronické bronchitidy (náležitým způsobem diagnostikovaná)*“.

#### Infekce kůže a měkkých tkání

Výbor CHMP vzal na vědomí, že amoxicilin / kyselina klavulanová byly hodnoceny u nekomplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, včetně stavů jako například infekce rány, absces, celulitida, furunkulóza a impetigo. U infekcí kůže a měkkých tkání byly provedeny nejruznější srovnávací a nesrovnávané studie, které zahrnovaly dospělé i děti. Co se týče celulitidy, byl výbor CHMP toho názoru, že léčba typického případu erysipelu nebo celulitidy by měla zahrnovat antibiotikum účinné proti streptokokům, a že amoxicilin / kyselina klavulanová tudíž mohou být alternativou pro léčbu nekomplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání. Podání perorálních nebo parenterálních antibiotik u pokousání zvířetem závisí na hloubce a závažnosti rány a na době, která uplynula od pokousání. Výbor CHMP se shodl na tom, že kombinace amoxicilin / kyselina klavulanová je široce používána jako lék první volby po pokousání zvířetem, a přijal proto následující znění: „*Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířetem a závažné zubní abscesy s celulitidou šířící se do okolí*“.

#### Infekce kostí a kloubů

Infekcí kostí představují diagnostický a terapeutický problém, protože na vzniku infekce kosti/kloubu se podílí množství exogenních a endogenních faktorů. Držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádné údaje, které by podpořily tuto indikaci, ale navrhl tuto indikaci překlasiifikovat jako osteomyelitidu, pro kterou poskytl rozsáhlé odůvodnění, současně s diskusí o FK/FD. Byly poskytnuty

údaje o několika stech pacientech a přehled klinických údajů, které podporují léčbu osteomyelitidy. Údaje o bezpečnosti naznačují, že ve srovnání s kratšími léčebnými kúrami nezvyšuje prodloužené podávání výskyt ani závažnost nežádoucích účinků. Neexistuje všeobecná shoda o tom, jak dlouho by měla vhodná léčba trvat, jelikož je důležité zvážit další faktory jako například rozsah infekce, druh patogenu, klinickou reakci na léčbu a přítomnost dalších rizikových faktorů. Současné souhrny údajů o přípravku však pouze uvádějí, že pacienti léčení déle než 14 dní by měli být pozorně sledováni. Držitel rozhodnutí o registraci dospěl k názoru, že léčba osteomyelitidy přípravkem Augmentin by měla být nejprve parenterální a měl by následovat přechod na perorální léčbu. Přípravek Augmentin je považován za vhodný pro léčbu osteomyelitidy, jelikož má vhodné FK/FD vlastnosti, účinkuje proti MSSA, Gram-negativním (citlivým izolátům) a také pokrývá anaeroby u polymikrobiálních infekcí. Intravenózní a perorální lékové formy usnadňují přechod z úvodní intravenózní léčby na následnou perorální léčbu. Výbor CHMP uznal tyto argumenty a shodl se na tom, že přípravek Augmentin je pro tuto indikaci vhodný. Výbor CHMP přijal následující indikaci:

*„Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida“.*

Diskuse se soustředila také na délku trvání léčby a výbor CHMP se shodl na změně oddílu 4.2 souhrnu údajů o přípravku. Výbor CHMP přijal následující znění:

*„Délka trvání léčby by měla být stanovena podle reakce pacienta na léčbu. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší období léčby. Léčba by neměla trvat déle než 14 dní bez dalšího vyhodnocení. Viz také oddíl 4.4 týkající se prodloužené léčby.“*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 2:1 (PERORÁLNÍ)**

Poměr 2:1 je dobře zavedeným dávkovacím schématem v mnoha státech a byl již předmětem více klinických studií, z nichž mnoho bylo provedeno nezávislými výzkumnými skupinami a jednotlivci. Údaje pocházejí převážně z rozsáhlé publikované literatury a zahrnují údaje, které srovnávají přípravek Augmentin s jinými antibakteriálními látkami u infekcí, pro které je přípravek Augmentin indikován. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl přehled v současnosti registrovaných indikací a o každé skupině indikací pojednal s odkazem na klinický vývoj, klinické studie a pokyny. Hlavní indikace projednávané pro přípravek Augmentin v poměru 2:1 zahrnovaly infekce urogenitálního ústrojí, infekce dýchacího ústrojí a infekce kůže a měkkých tkání. Držitel rozhodnutí o registraci také diskutoval o FK/FD poměru 2:1, přičemž uvedl, že doba nad minimální inhibiční koncentrací ( $T > MIC$ ) je rozhodujícím faktorem účinnosti  $\beta$ -laktamových antibiotik.

Výbor CHMP zvážil indikace pro poměr 2:1 vzhledem ke vzrůstajícímu spektru rezistence původců onemocnění a vzhledem k riziku poddávkování při léčbě bakterií s vyššími hodnotami MIC a s rozvíjející se rezistencí. Způsob evoluce kmenů, které nejsou citlivé k penicilinu, a aktuální míra rezistence se napříč Evropou značně liší a míra rezistence se změnila také v průběhu času. Mělo by být navíc zvažováno také množství kmenů středně citlivých k penicilinu, u kterých vzniká potřeba podávat vyšší koncentrace amoxicilinu. V některých státech se naopak podíl *S. pneumoniae* rezistentních k penicilinu v průběhu času nemění. V těchto státech neprokázaly sklony k necitlivosti *S. pneumoniae* u komunitních infekcí dýchacího ústrojí a u bakteriemií časem žádný nárůst v míře necitlivosti. Tento fakt naznačuje, že nižší dávky amoxicilinu, jak jsou používány v některých aktuálně schválených schématech, jsou přiměřené. Držitel rozhodnutí o registraci dospěl k názoru, že údaje o FK/FD podporují pokračování užívání perorální lékové formy s poměrem 2:1 a že tato forma proti mnoha patogenům stále účinkuje.

Při navrhování řady sjednocených indikací, které používají poměry 2:1 a 4:1, vzal držitel rozhodnutí o registraci v úvahu klinické údaje, hodnoty  $T > MIC$ , místní a vnitrostátní pokyny a publikace v odborných časopisech. Různé poměry poskytují lékaři, který přípravek pro léčbu infekcí předepisuje, určitý rozsah volby v závislosti na povaze infekce, na faktorech významných pro jednotlivého pacienta a také na místní či regionální citlivosti možných patogenů. Doba nad minimální inhibiční koncentrací ( $T > MIC$ ) je jednou z hlavních determinant účinnosti  $\beta$ -laktamových antibakteriálních látek. Tato skutečnost byla prokázána ve studiích *in-vitro*, u řady zvířecích modelů *in*

*vivo* a byla potvrzena údaji z klinických studií. V mnoha členských státech je v současnosti rezistence *S. pneumoniae* k amoxicilinu nízká s většinou hodnot MIC  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ . FK/FD analýzy předpovídají, že perorální léková forma přípravku Augmentin s poměrem 2:1 (250/125 mg) třikrát denně by dosáhla maximální eradikace u kmenů *S. pneumoniae* s MIC amoxicilinu nebo amoxicilinu/kyseliny klavulanové  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ , zatímco léková forma s poměrem 4:1 (500/125 mg) třikrát denně by byla účinná proti kmenům s MIC  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ . Tyto publikované údaje o FK/FD amoxicilinu tedy dokládají, že perorální lékové formy přípravku Augmentin 250/125 mg (2:1) třikrát denně a 500/125 mg (4:1) třikrát denně jsou stále účinné proti mnoha patogenům.

Ke znovunavození citlivosti těchto izolátů k amoxicilinu navíc stačí pouze velmi malá koncentrace kyseliny klavulanové (0,12 mg/l). Jednotlivá dávka kyseliny klavulanové (125 mg) pro lékové formy s poměry 2:1 a 4:1 je stejná jako v ostatních lékových formách přípravku Augmentin, přičemž tato koncentrace postačuje k inhibici cílových  $\beta$ -laktamáz. Denní dávka kyseliny klavulanové bude tudíž záviset na frekvenci podávání a nikoliv na lékové formě. Držitel rozhodnutí o registraci učinil závěr, že všechny dostupné vědecké důkazy, klinické údaje, hodnoty T>MIC, pokyny a publikace prokazují, že přípravek Augmentin s poměry 2:1 a 4:1 jsou účinné u řady indikací a poskytují patřičné klinické pokrytí proti všem hlavním patogenům, které se podílejí na těchto infekcích. Dostupnost poměru 2:1 klinickým lékařům nadále poskytuje hodnotné širokospektré antibiotikum, které je vhodné k léčbě různých druhů bakteriálních infekcí u dospělých i dětských pacientů, zejména v oblastech s nízkými úrovněmi rezistence, kde cílové organismy zůstávají k tomuto poměru citlivé. Poměr 4:1 je obdobně dobře zavedené dávkovací schéma, které poskytuje cennou možnost léčit infekce mírné až středně závažné, ale také závažnější, a to v oblastech, kde bakteriální rezistence není příliš znepokojující.

Výbor CHMP vyjádřil názor, že kvůli známým nežádoucím účinkům kyseliny klavulanové a FK/FD profilu tohoto inhibitoru  $\beta$ -laktamáz by dávka 125 mg třikrát denně neměla být překročena. Maximální denní dávka amoxicilinu, který je podán při poměru 2:1, je 750 mg. Podle uvedených údajů je tato dávka přiměřená pouze pro patogeny s MIC<sub>90</sub>  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ , tj. pro patogeny, kde doba nad MIC je  $\geq 40$  %. Poměr 2:1 je proto vhodný pro oblasti, které v současnosti nemají velké potíže s pneumokoky necitlivými k penicilinu. Výbor CHMP vyjádřil obavu týkající se možnosti budoucích decentralizovaných postupů a postupů vzájemného uznávání, ve kterých by mohly být žádány členské státy, které nemají poměr 2:1 a které mají problémy s pneumokoky necitlivými k penicilinu, aby tyto postupy schválily. Aby předešel této situaci, výbor CHMP uvedl, že:

*„Ne všechny možné varianty balení přípravku Augmentin jsou vhodné pro použití ve všech státech EU. Výběr variant balení, které se používají v kterémkoli členském státě EU, musí být přizpůsoben prevalenci určitých typů bakteriální rezistence, která se mezi státy EU značně liší a nevyhnutelně se také bude měnit v průběhu času. Jakékoliv budoucí žádosti o registraci různých variant balení přípravku Augmentin by proto měly být podpořeny diskusí o vhodnosti těchto specifických balení pro vybrané dotčené členské státy. Měla by být diskutována zejména prevalence pneumokoků necitlivých k penicilinu napříč dotčenými členskými státy a přiměřenost dávky, která je k léčbě těchto organismů kandidátními variantami balení podána. Například tablety 250/125 mg nejsou vhodné k použití v členských státech EU, kde se běžně vyskytuje *Streptococcus pneumoniae* necitlivý k penicilinu nebo *S. pneumoniae* rezistentní k penicilinu. Důvodem je to, že denní dávka amoxicilinu podaná pomocí této varianty balení (750 mg) k léčbě těchto bakterií nedostačuje. Nedoporučuje se také snaha dosáhnout vyšších denních dávek amoxicilinu pomocí zdvojnásobení počtu 250/125mg tablet podaných za den, protože tento postup by měl za následek podání zbytečně vysokých dávek kyseliny klavulanové. Měla by proto být zvolena alternativní varianta balení přípravku Augmentin.“*

Výbor CHMP vzal také v úvahu diskusi o indikacích běžných pro poměry 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, shodl se na následujícím sjednoceném znění pro sjednocený souhrn údajů o přípravku a přijal toto znění:

- Akutní bakteriální sinusitida (náležitým způsobem diagnostikovaná)
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Celulitida

- *Pokousání zvířetem*
- *Závažné zubní abscesy s celulitidou šířící se do okolí.*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 4:1 (PERORÁLNÍ)**

Poměr 4:1 byl dosud registrován v mnoha státech Evropy a schválení dávkování třikrát denně v roce 1984 bylo podpořeno klinickými studii u dětských i dospělých pacientů. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl v současnosti registrované indikace, diskutoval zejména o indikacích pro urogenitální ústrojí, břišní infekce, infekce dýchacího ústrojí a infekce kůže a měkkých tkání a citoval mnoho klinických studií a pokynů, které doporučují použití poměru 4:1. Držitel rozhodnutí o registraci dospěl k závěru, že léčba přípravkem Augmentin 4:1 byla pro požadované indikace podložena a poskytuje pacientům a lékařům, kteří přípravek předepisují, cennou možnost léčby infekcí jak mírných až středně závažných, tak i závažnějších v oblastech, kde bakteriální rezistence nevyvolává přílišné znepokojení. Držitel rozhodnutí o registraci projednal argumenty uvedené pro poměr 2:1 a vyjádřil názor, že perorální lékové formy s poměrem 4:1 účinkují na mnoho patogenů a že použití tohoto poměru je odůvodněno.

Výbor CHMP souhlasil s hlavními závěry, které přednesl držitel rozhodnutí o registraci, nové studie srovnávající účinnost poměrů 4:1 a 8:1 nicméně prokázaly u poměru 4:1 jasně nižší účinnost, pokud byly vyvolávajícím činitelem bakterie s vyššími hodnotami MIC. Pro indikace již projednané pro poměr 2:1 je jediným rozdílem vyšší dávka amoxicilinu 0,5 g třikrát denně (dospělí). Toto zvýšení dávky amoxicilinu činí tento poměr zcela jasně vhodnějším než poměr 2:1 a tento poměr by mohl být odpovídající pro některé indikace alespoň v některých oblastech. Největším problémem jsou ohromné regionální, a dokonce i lokální rozdíly napříč Evropou a v jednotlivých státech. Držitel rozhodnutí o registraci společně diskutoval o důvodech pro použití přípravku Augmentin s poměrem 2:1 a 4:1. Poměr 4:1 byl dále projednán výborem CHMP, který poznamenal, že maximální denní dávka podaného amoxicilinu je 1500 mg. Podle údajů, které uvedl držitel rozhodnutí o registraci, je tato denní dávka vhodná pouze pro patogeny s  $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ , tj. pouze u těchto patogenů dosahuje požadovaná doba nad  $MIC \geq 40\%$ . Poměr 4:1 proto není považován za účinný proti *S. pneumoniae* rezistentním k penicilinu.

Výbor CHMP vzal také v úvahu diskusi o indikacích běžných pro poměry 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, shodl se na následujícím sjednoceném znění pro sjednocený souhrn údajů o přípravku a toto znění přijal:

- *Akutní bakteriální sinusitida (náležitým způsobem diagnostikovaná)*
- *Akutní zánět středouší (otitis media)*
- *Akutní exacerbace chronické bronchitidy (náležitým způsobem diagnostikované)*
- *Komunitní pneumonie*
- *Cystitida*
- *Pyelonefritida*
- *Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířetem, závažné zubní abscesy s celulitidou šířící se do okolí*
- *Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 7:1 (PERORÁLNÍ)**

Poměr 7:1 byl vyvinut k dávkování dvakrát denně, aby se zjednodušilo podávání, a tudíž i zlepšilo dodržování léčby ve srovnání s původními schémata s nižšími poměry a dávkováním třikrát denně, protože podávání dávky uprostřed dne je nepohodlné a dávkování dvakrát denně se stalo standardnějším dávkovacím schématem než dávkování třikrát denně. Tento poměr byl registrován v 90. letech minulého století. Jednotlivá dávka kyseliny klavulanové zůstává v suspenzích pro dospělé i děti nezměněna, ale je podávána dvakrát místo třikrát denně; tím tato dávka nadále dostatečně chrání amoxicilin před účinkem  $\beta$ -laktamázy. Držitel rozhodnutí o registraci vyjmenoval v současnosti registrované indikace, diskutoval zejména o použití tohoto poměru u infekcí kůže a měkkých tkání a u recidivující tonzilitidy, u zánětu středouší (otitis media), sinusitidy, infekcí dolních cest dýchacích a

močových infekcí a také u infekcí horních cest dýchacích a u urogenitálních infekcí, dále hovořil o FK/FD a prokazoval bakteriologickou rovnocennost lékových forem podávaných dvakrát a třikrát denně. Držitel rozhodnutí o registraci vyjádřil názor, že poměr 7:1 je v klinické praxi dobře zaveden, uvedl pokyny, které doporučují přípravek Augmentin, a dospěl k závěru, že dostupnost poměru 7:1 poskytuje klinickým lékařům cenné širokospektré antibiotikum, vhodné k léčbě různých bakteriálních infekcí u dospělých i u dětských pacientů. Indikace jsou podepřeny klinickými údaji, hodnotami  $T > MIC$  a publikacemi v odborných časopisech.

Výbor CHMP vzal také v úvahu diskusi o indikacích běžných pro poměry 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, shodl se na následujícím sjednoceném znění pro sjednocený souhrn údajů o přípravku a toto znění přijal:

- Akutní bakteriální sinusitida (náležitým způsobem diagnostikovaná)
- Akutní zánět středouší (otitis media)
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (náležitým způsobem diagnostikované)
- Komunitní pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířetem, závažné zubní abscesy s celulitidou šířící se do okolí
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 8:1 (PERORÁLNÍ)**

Přípravek Augmentin s poměrem 8:1 byl schválen v roce 1990. Byl vyvinut v reakci na obavy týkající se vzrůstající prevalence rezistentních kmenů *S. pneumoniae* ve Francii, zejména mezi mladšími dětmi s akutní otitis media. V té době byl k léčbě infekcí u dětí široce používán přípravek Augmentin s poměrem 4:1. Nižší dávka amoxicilinu obsažená v přípravku s poměrem 4:1 byla považována za nedostatečnou k dosažení požadovaných úrovní MIC amoxicilinu, které by odstranily kmeny *S. pneumoniae* se sníženou citlivostí k penicilinu. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl v současnosti schválené indikace, diskutoval o řadě údajů z klinických studií u dětských a dospělých pacientů při léčbě otitis media a infekcí močových cest a prokazoval bioekvivalenci mezi schématem 8:1 u dospělých a u dětí a účinnost poměru 8:1 podávaného dvakrát denně u dospělých; toto schéma se následně stalo ve Francii dobře zavedeným schématem při léčbě infekcí dýchacích cest u dospělých, včetně komunitní pneumonie, akutních exacerbací chronické bronchitidy, akutní bronchitidy, akutní otitis media a sinusitidy. Držitel rozhodnutí o registraci také uvedl množství publikovaných studií a diskutoval o dalších indikacích, jako jsou infekce kůže a měkkých tkání, infekce kostí a kloubů, břišní infekce, zánětlivé onemocnění pánve, infekce močových cest a zubní infekce. Držitel rozhodnutí o registraci nakonec pojednal o FK/FD poměru 8:1 a konstatoval, že průměrné hodnoty  $T > MIC$  v ustáleném stavu (steady-state mean  $T > MIC$ ) předpovídají, že tato léková forma podávaná dvakrát denně dosáhne maximální eradikace kmenů *S. pneumoniae* s  $MIC \leq 2 \mu\text{g/ml}$  amoxicilinu nebo amoxicilinu/kyseliny klavulanové a že bude mít určitou účinnost i proti kmenům s  $MIC 4 \mu\text{g/ml}$ . Pokud jde o závažné infekce a patogeny s vyššími hodnotami MIC, poměr 8:1 je účinný u mnoha předpokládaných patogenů. Držitel rozhodnutí o registraci dospěl k závěru, že poměr 8:1 by byl pro léčbu určitých infekcí vhodnější než poměr 4:1 a že výsledky studií in vivo podporují FK/FD předpověď, že přípravek Augmentin s poměrem 8:1 bude účinný proti infekcím, které jsou způsobeny *S. pneumoniae* s vysokými hodnotami MIC amoxicilinu (2–4  $\mu\text{g/ml}$ ).

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr 8:1 je ve smyslu údajů o účinnosti a bezpečnosti srovnatelný s poměrem 7:1. Výbor CHMP vzal také v úvahu diskusi o indikacích běžných pro poměry 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, shodl se na následujícím sjednoceném znění pro sjednocený souhrn údajů o přípravku a toto znění přijal:

- Akutní bakteriální sinusitida (náležitým způsobem diagnostikovaná)
- Akutní zánět středouší (otitis media)
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (náležitým způsobem diagnostikované)

- *Komunitní pneumonie*
- *Cystitida*
- *Pyelonefritida*
- *Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířetem, závažné zubní abscesy s celulitidou šířící se do okolí*
- *Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 14:1 (PERORÁLNÍ - ES)**

Přípravek Augmentin ES (extra silný), suspenze pro děti, byl vyvinut za použití klinických studií akutního zánětu středouší (AOM) a FK/FD údajů získaných na zvířecích modelech, aby zlepšil eradikaci *S. pneumoniae* rezistentních k penicilinu (PRSP) s hodnotami MIC penicilinu až do 4 µg/ml včetně. Tento poměr splňuje lékařskou potřebu stanovenou v pokynech pro léčbu, které doporučují zvýšená dávkování amoxicilinu pro léčbu infekcí dýchacího ústrojí, zejména v oblastech s vysokou prevalencí rezistentního *S. pneumoniae*, zvláště PRSP. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl v současnosti registrované indikace a pojednal o infekcích respiračního traktu, akutní otitis media, komunitní pneumonii, tonzilo-faryngitidě a sinusitidě, o infekcích kůže a měkkých tkání a infekcích močového ústrojí. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil se stažením indikace infekce kůže a měkkých tkání a tonzilofaryngitida i původně navržené indikace infekce močového ústrojí.

Vývoj přípravku Augmentin ES (14:1) vycházel z FK/FD údajů a také ze studií účinnosti a bezpečnosti, přičemž tento přípravek umožnil vyšší dávku amoxicilinu dvakrát denně při zachování stejné dávky kyseliny klavulanové jako v případě již existujícího přípravku Augmentin s poměrem 7:1. Držitel rozhodnutí o registraci považoval uvedené indikace za podepřené klinickými údaji, FK/FD údaji a publikacemi, a tudíž za odpovídající tomuto poměru. Výbor CHMP poznamenal, že přípravek Augmentin ES byl zkoumán pro pediatrické použití u perzistující nebo recidivující otitis media, kde jsou přítomny rizikové faktory naznačující, že se infekce účastní kmeny *S. pneumoniae* produkující β-laktamázu, které mají sníženou citlivost k penicilinu. Díky takto rezistentním patogenům mohla být tato léková forma s vysokou dávkou amoxicilinu vhodná pro léčbu komunitní pneumonie. Protože však nebyla poskytnuta žádná dokumentace, která by podložila jiné indikace než AOM a komunitní pneumonie, měly by být zbývající indikace odstraněny. Držitel rozhodnutí o registraci uznal, že plán fáze III zkoumal pouze AOM a že ostatní indikace, včetně komunitní pneumonie, akutní bakteriální sinusitidy a infekcí kůže a měkkých tkání, byly odvozeny od principů FK/FD, protože výsledky ze studií AOM ukázaly, že FK/FD koncept předpovídá klinický výsledek. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl rozsáhlé zdůvodnění pro zachování indikace akutní bakteriální sinusitida.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že vzhledem k tomu, že chybí údaje o účinnosti, není odvozování účinnosti u akutní bakteriální sinusitidy z AOM dostatečně podloženo. Co se týká komunitní pneumonie, je poměr 14:1 považován za dostatečně pokrývající kmeny PRSP. Dokud nebudou existovat klinické údaje o účinnosti při komunitní pneumonii u dětí, je považováno za možné vycházet ze zkušeností u dospělých. Bylo také konstatováno, že použití přípravku Augmentin by mělo být omezeno pouze na indikace, kde jsou potřebné obě účinné složky. Protože přípravek Augmentin ES byl zkoumán u léčby *S. pneumoniae* rezistentních k penicilinu, bylo zachováno sdělení, které lékaře předepisující tento přípravek upozorňuje, že tento poměr je vhodný pro použití při léčbě infekcí, které jsou způsobeny, nebo je podezření, že jsou způsobeny *S. pneumoniae* rezistentním k penicilinu. Celkově se výbor CHMP shodl na následujícím sjednoceném znění, které má být zahrnuto do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, a toto znění bylo schváleno:

*„Augmentin je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dětí ve věku nejméně 3 měsíce a s hmotností méně než 40 kg, které jsou způsobeny nebo je pravděpodobné, že jsou způsobeny kmenem Streptococcus pneumoniae rezistentním k penicilinu (viz oddíly 4.2, 4.4 a 5.1):*

- *Akutní zánět středouší (otitis media)*
- *Komunitní pneumonie*

## **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 16:1 (PERORÁLNÍ - SR)**

Po uvedení dávkovacích schémat přípravku Augmentin dvakrát a třikrát denně obecně došlo k výraznému nárůstu rezistence k penicilinům u patogenů v dýchacím ústrojí. Mnoho pokynů proto pro indikace jako komunitní pneumonie a akutní bakteriální rinosinitida doporučovalo vyšší dávky amoxicilinu, aby bylo zajištěno, že bude pokračovat eradikace infekcí způsobených rezistentními patogeny a že se omezí možnost jejich šíření. Přípravek Augmentin SR (s prodlouženým uvolňováním) byl tedy vyvinut tak, aby splňoval tento nový lékařský požadavek. Přípravek Augmentin SR je léková forma s vylepšenou farmakokinetikou, vytvořená k maximalizaci FK/FD tak, aby poskytl účinnější léčbu proti patogenům se sníženou citlivostí k amoxicilinu a penicilinu, zejména *S. pneumoniae*. Tato tableta má jednu vrstvu, která ihned uvolňuje amoxicilin trihydrát (562,5 mg) a kyselinu klavulanovou (62,5 mg), a jednu vrstvu, která postupně uvolňuje amoxicillin sodný (437,5 mg). Farmakokinetika složky kyseliny klavulanové je stejná jako u konvenčních lékových forem přípravku Augmentin. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl v současnosti registrované indikace pro přípravek Augmentin SR, o mnoha z těchto indikací a také o FK/FD podrobně diskutoval a konstatoval, že údaje ze studií *in vivo* podporují účinnost přípravku Augmentin SR proti infekcím, které jsou způsobeny *S. pneumoniae* s vysokými hodnotami MIC amoxicilinu (4–8 µg/ml). Držitel rozhodnutí o registraci vyjádřil názor, že výsledky fáze III potvrzují předpokládanou účinnost přípravku Augmentin SR v klinickém prostředí a citoval mnoho pokynů, které do klinické praxe zavádějí přípravek Augmentin SR.

Výbor CHMP konstatoval, že k vývoji tohoto poměru byly použity principy FK/FD, ale že v souboru klinických údajů nebyla provedena žádná skutečná analýza FK/FD. Držitel rozhodnutí o registraci odpověděl, že přípravek Augmentin SR byl vytvořen tak, aby se věnoval dosud nesplněnému lékařskému požadavku (eradikace *S. pneumoniae* rezistentního k penicilinu s hodnotami MIC penicilinu  $\geq 2$  µg/ml u infekcí dýchacího ústrojí), a že plán klinického vývoje zahrnoval FK studie ke zhodnocení vylepšených FD vlastností. Přezkoumané údaje prokazují klinický přínos lékové formy SR a tvoří vědecký základ pro registraci současných vnitrostátních povolení pro přípravek Augmentin SR. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl vyčerpávající souhrn důležitých hodnocených studií a další odůvodnění a údaje na podporu indikace u komunitní pneumonie, akutní bakteriální sinusitidy a akutních exacerbací chronické bronchitidy. Držitel rozhodnutí o registraci dospěl k závěru, že přípravek Augmentin SR ukazuje bakteriologickou a klinickou účinnost proti citlivým i rezistentním hlavním patogenům dýchacího traktu, je-li použit empiricky. Bylo prokázáno, že lék je nesmírně užitečný v oblastech s vysokým výskytem *S. pneumoniae* rezistentních k amoxicilinu nebo k více léčivům a u vybraných pacientů (tj. u pacientů s izoláty *S. pneumoniae*, které mají hodnoty MIC amoxicilinu +/- kyseliny klavulanové až do 4 µg/ml včetně).

Výbor CHMP uznal vědecké zdůvodnění, teoretické úvahy o FK/FD, které stály za vývojem této lékové formy, a také fakt, že tato forma je určena výhradně k léčbě infekcí způsobených PRSP. Indikace komunitní pneumonie je podložena, ale indikace akutní bakteriální sinusitida a akutní exacerbace chronické bronchitidy vyžadují další diskusi. Bylo konstatováno, že doporučené dávkování pro poměr 16:1 je denní dávka amoxicilinu 4 g a kyseliny klavulanové 250 mg, z čehož vyplývají koncentrace v séru, které jsou účinné dokonce i proti PRSP. Poměr 16:1 by tedy měl být účinný ve všech indikacích, kde již byla prokázána účinnost jiných lékových forem. Protože jsou však údaje z klinických studií omezeny převážně na údaje u pacientů s komunitní pneumonií a s dalšími přidruženými onemocněními, výbor CHMP omezil indikaci pouze na komunitní pneumonii. Použití přípravku Augmentin by navíc mělo být omezeno pouze na indikace, kde jsou potřebné obě účinné složky. Protože přípravek Augmentin SR byl vyvinut, klinicky testován a schválen pro léčbu PRSP, bylo zachováno sdělení, které lékaře předepisující tento přípravek upozorňuje, že tento poměr je vhodný pro použití při léčbě infekcí, které jsou způsobeny, nebo je podezření, že jsou způsobeny *S. pneumoniae* rezistentním k penicilinu. Celkově se výbor CHMP shodl na následujícím sjednoceném znění, které má být zahrnuto do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, a toto znění bylo schváleno:

*„Přípravek Augmentin je indikován k léčbě komunitní pneumonie u dospělých a mladistvých ve věku nejméně 16 let, které jsou způsobeny, nebo je pravděpodobné, že jsou způsobeny kmeny Streptococcus pneumoniae rezistentními k penicilinu (viz oddíl 5.1).“*

*Do oficiálních doporučení by měla být přidána úvaha týkající se vhodného používání antibakteriálních látek.“*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKACE PRO INTRAVENÓZNÍ PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚRY 5:1 A 10:1**

Intravenózní přípravek Augmentin je indikován k léčbě infekcí, které vyžadují parenterální terapii, buď protože infekce je závažná, nebo protože pacient nesnáší perorální terapii. Byly vyvinuty dva poměry pro intravenózní léčbu: léková forma s poměrem 5:1 a s poměrem 10:1. Tyto dva poměry umožňují přizpůsobit dávkování amoxicilinu a zároveň podat náležitou jednotlivou dávku kyseliny klavulanové. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl srovnávací a nesrovnávací klinické studie, které potvrzují bezpečnost a účinnost, a uvedl zkoumané indikace. Studie naznačovaly, že dávka 1,2 g (1000/200 mg, poměr 5:1) třikrát denně obecně dostačuje pro léčbu a že v mnoha případech následovala po intravenózní léčbě perorální terapie. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl velkou skupinu dat, která podporují použití intravenózního přípravku Augmentin, včetně studií a přehledových článků, které potvrdily účinnost intravenózní i následné intravenózní/perorální léčby přípravkem Augmentin při léčbě infekcí dolních cest dýchacích.

Výbor CHMP obecně souhlasil se závěry držitele rozhodnutí o registraci, ale dále projednával indikace u infekcí dolních a horních cest dýchacích, infekcí močových cest, gynekologických infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání, infekcí kostí a kloubů a profylaxi chirurgických infekcí, shodl se na následujícím sjednoceném znění, které má být zařazeno do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, a toto znění také přijal:

- *Závažné infekce oblasti ucha, nosu a hrdla (jako například mastoiditida, peritonzilární infekce, epiglottitida a sinusitida, které jsou doprovázeny závažnými systémovými známkami a příznaky)*
- *Akutní exacerbace chronické bronchitidy (náležitým způsobem diagnostikované)*
- *Komunitní pneumonie*
- *Cystitida*
- *Pyelonefritida*
- *Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířetem, závažné zubní abscesy s celulitidou šířící se do okolí*
- *Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida*
- *Nitrobřišní infekce*
- *Infekce ženského pohlavního ústrojí.*

*Profylaxe proti infekcím, které souvisejí s velkými chirurgickými zákroky u dospělých, jako jsou zákroky na:*

- *gastrointestinálním traktu,*
- *dutině pánevní,*
- *hlavě a krku,*
- *operace žlučových cest.*

#### **Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání**

Lékař, který přípravek Augmentin předepisuje, může nezávisle měnit dávku každé léčivé složky a využít výhod kombinovaných tablet nebo injekcí díky tomu, že existuje několik lékových forem přípravku Augmentin, které se liší poměrem amoxicilinu ke kyselině klavulanové. Principem bylo zachovat fixní dávku kyseliny klavulanové pro každou dávku přípravku Augmentin a měnit množství amoxicilinu podle závažnosti infekce, místa infekce (a tedy pravděpodobného spektra patogenů) a podle místního charakteru citlivosti pravděpodobných patogenů k amoxicilinu/kyselině klavulanové. Pro každou lékovou formu u dospělých i u dětí je navrženo jak standardní dávkování, tak i vyšší dávkování, aby byla pro všechny státy zajištěna sjednocená doporučení týkající se dávkování. Schéma s vyšším dávkováním může být vhodné u některých indikací a v oblastech s vyšší prevalencí

rezistentních organismů, i když infekce samotná není řazena do třídy infekcí „závažných“. Při zvažování vhodné celkové denní dávky amoxicilinu pro různě závažné infekce proto existuje v doporučeních určité částečné překrývání, které umožňuje lékaři, který přípravek předepisuje, zvolit nejvhodnější dávkovací schéma podle potřeb individuálního pacienta (včetně jeho věku, váhy a ledvinných funkcí). Doporučení pro dětskou populaci byla sjednocena podle různých hmotnostních kategorií namísto podle věku, s jedinou výjimkou dolního věkového limitu u velmi malých dětí. Byla také zjednodušena a sjednocena doporučení týkající se dávkování u pacientů se zhoršenými ledvinnými a jaterními funkcemi.

Pro lékové formy, které obsahují v jedné dávce 125 mg kyseliny klavulanové, byla přidána také upozornění, která konstatují, že je-li vyžadována vyšší denní dávka amoxicilinu, doporučuje se použít přípravek Augmentin s jiným poměrem, aby se zabránilo podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové. Všechny diskuse týkající se jednotlivých přípravků Augmentin s různými poměry jsou nastíněny níže.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 2:1 (PERORÁLNÍ)**

Tento poměr se nedoporučuje používat u dětí mladších šesti let. U dospělých je vyšší dávkování doporučeno při závažných infekcích, včetně chronických a recidivujících infekcí močových cest a infekcí dolních cest dýchacích. U dětí se vyšší dávkování doporučuje při infekcích, jako jsou například otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest. Výbor CHMP vzal v úvahu argument, že „volba dávkovacího schématu závisí na převládající základní úrovni rezistence a také na dalších faktorech jako například závažnost infekce“, a shodl se na dávkovacích doporučeních, která jsou u dětské populace založena na různých hmotnostních kategoriích, a také na návrhu různých dávkovacích schémat. Vzhledem k výsledkům nejaktuálnějších studií však výbor CHMP zahrnul do doporučení informaci, že nižší dávkovací schémata (2:1 a 4:1) nejsou vhodná tam, kde existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny mají nižší citlivost k beta-laktamovým léčivům nebo jsou k nim rezistentní a tato nižší citlivost či rezistence není zprostředkována  $\beta$ -laktamázi, které lze inhibovat kyselinou klavulanovou. Oddíl týkající se denní dávky byl přepracován tak, aby byl srozumitelnější. Byl přepracován text týkající se dávkování, aby poskytoval dávkovací doporučení pro použití suspenze přípravku Augmentin u dětí nad 6 let a s hmotností méně než 40 kg. Výbor CHMP také viděl rozdíl mezi poměrem 2:1 u tablet (a rozpustných tablet) a u prášku pro přípravu perorální suspenze. Na základě minimální dávky (250/125 mg třikrát denně) je dolní hranice pro tablety 40 kg, zatímco dolní věková hranice je stanovena na 6 let podle v současnosti registrovaných lékových forem s poměrem 2:1.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 4:1 (PERORÁLNÍ)**

U dětí ve věku méně než 2 roky nejsou dostupné žádné klinické údaje o dávkách vyšších než 40/10 mg/kg/den. U dospělých je vyšší dávkování doporučeno při závažných infekcích, včetně chronických a recidivujících infekcí močových cest a infekcí dolních cest dýchacích. U dětí se vyšší dávkování doporučuje při infekcích, jako jsou například otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest. Výbor CHMP vzal v úvahu argument, že „volba dávkovacího schématu závisí na převládající základní úrovni rezistence a (v některých členských státech) také na dalších faktorech jako například závažnost infekce“, a shodl se u dětské populace na dávkovacích doporučeních podle různých hmotnostních kategorií a také na návrhu různých dávkovacích schémat. Vzhledem k výsledkům nejaktuálnějších studií však výbor CHMP zahrnul do doporučení informaci, že nižší dávkovací schémata (2:1 a 4:1) nejsou vhodná tam, kde existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny mají nižší citlivost k beta-laktamovým léčivům nebo jsou k nim rezistentní a tato nižší citlivost či rezistence není zprostředkována  $\beta$ -laktamázi, které lze inhibovat kyselinou klavulanovou. Oddíl týkající se denní dávky byl přepracován tak, aby byl srozumitelnější.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 7:1 (PERORÁLNÍ)**

U dětí ve věku méně než 2 roky nejsou k dispozici žádné klinické údaje o dávkách vyšších než 45/6,4 mg/kg/den a u této populace proto nelze dávkovací doporučení vytvořit. U dospělých je vyšší

dávka doporučena při závažných infekcích, včetně chronických a recidivujících infekcí močových cest a infekcí dolních cest dýchacích. U dětí se vyšší dávkování doporučuje při infekcích, jako jsou například otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest. Výbor CHMP se shodl na informaci, která odráží schéma navržené na základě FK/FD zdůvodnění a prevalenci rezistence napříč Evropou, a tuto informaci přidal do doporučení.

Text týkající se denní dávky byl přepracován tak, aby byl srozumitelnější. Byly zváženy dostupné údaje, které podporují dávkovací schémata s podáváním dvakrát a třikrát denně, a dávkovací schéma dvakrát denně bylo prohlášeno za standardní dávku, zatímco schéma s dávkováním třikrát denně bylo zmíněno jako vyšší dávka *zejména pro infekce, jako jsou například otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekcí močových cest*, což umožňuje předepisujícímu lékaři flexibilitu při výběru nejvhodnějšího dávkovacího schématu podle klinických a místních/regionálních faktorů.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 8:1 (PERORÁLNÍ)**

Neexistují žádné klinické údaje pro děti mladší než 1 měsíc. U této populace tedy nelze vytvořit dávkovací doporučení. U dospělých je vyšší dávkování doporučeno při závažných infekcích, včetně chronických a recidivujících infekcí močových cest a infekcí dolních cest dýchacích. U dětí ve věku 1 měsíc a více se u závažnějších infekcí doporučuje dávkovací schéma s vyššími dávkami. Výbor CHMP doporučil vypustit doporučení zdvojnásobit schémata s poměry 2:1 a 4:1, aby byly přednostně použity lékové formy s vyšším poměrem amoxicilinu ke kyselině klavulanové, jako například poměry 7:1 a 8:1.

Chybí údaje, které by podložily zmínku o maximální přípustné denní dávce kyseliny klavulanové. Protože denní dávka 375 mg je považována za dávku dostatečně inhibující citlivé  $\beta$ -laktamázy, výbor byl toho názoru, že navržené sdělení odráží situaci lépe než zmínka o maximální denní dávce. Na tomto sdělení se výbor CHMP shodl, jelikož by z něj měla vyplynout standardní denní dávka kyseliny klavulanové pro všechny lékové formy s jednotlivou dávkou 125 mg kyseliny klavulanové. Tato standardní denní dávka by neměla být překračována a představuje vlastně maximální denní dávku, která přispívá k bezpečnému používání přípravku Augmentin. Standardní dávkování je třikrát denně a výbor CHMP vyhradil použití nižší dávky na infekce kůže a měkkých tkání a na nezávažnou sinusitidu.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 14:1 (PERORÁLNÍ - ES)**

Přípravek Augmentin s poměrem 14:1 byl vytvořen speciálně pro použití u dětí (s hmotností nižší než 40 kg), kde jsou vyžadovány vyšší koncentrace amoxicilinu, ale je zachována stejná jednotlivá dávka kyseliny klavulanové. Dávkovací doporučení pro přípravek Augmentin ES jsou podepřena údaji o klinické bezpečnosti a účinnosti u akutní otitis media. Doporučené dávkování pro přípravek Augmentin ES suspenze je dávka 90/6,4 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek po 12 hodinách po dobu 10 dní. Neexistují žádné klinické údaje o amoxicilinu/kyselině klavulanové u dětí ve věku méně než 3 měsíce.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 16:1 (PERORÁLNÍ - SR)**

Přípravek Augmentin s poměrem 16:1 byl vytvořen pro specifické indikace u dospělých a mladistvých ve věku 16 let a více, kde jsou vyžadovány vyšší koncentrace amoxicilinu ke kyselině klavulanové, a u této populace byl také zkoumán. Dávkovací doporučení pro přípravek Augmentin SR jsou podepřena četnými údaji o klinické bezpečnosti a účinnosti. Přípravek Augmentin SR hraje významnou roli při zvládnání infekcí, zejména ve státech a místních oblastech s vysokou úrovní rezistence u *S. pneumoniae*. Držitel rozhodnutí o registraci pojednal o dávkovacím schématu a uvedl, že mechanismus inhibice bakteriálních  $\beta$ -laktamáz kyseliny klavulanové se liší od mechanismu amoxicilinu: zatímco amoxicilin je vysoce baktericidní agens, které působí tak, že se váže na jeden nebo několik proteinů vázajících penicilin (PBP), jež se podílejí na syntéze buněčné stěny, kyselina klavulanová je kompetitivní ireverzibilní inhibitor určitých nitrobuněčných bakteriálních  $\beta$ -laktamáz a zabraňuje těmto enzymům, aby inaktivovaly amoxicilin. Účinná eradikace organismů, které produkují

$\beta$ -laktamázy, amoxicilinem/kyselinou klavulanovou proto závisí na účinné počáteční inhibici  $\beta$ -laktamázy kyselinou klavulanovou. Při existenci účinku po inhibici  $\beta$ -laktamázy je navíc možné učinit závěr, že inhibiční účinky kyseliny klavulanové proti  $\beta$ -laktamázám významně přetrvávají i v době, kdy samotná kyselina klavulanová již byla ze séra účinně odstraněna. Klinické studie u komunitní pneumonie a u akutních exacerbací chronické bronchitidy kromě toho potvrdily účinnost přípravku Augmentin SR i při léčbě infekcí způsobených kmeny *H. influenzae* a *M. catarrhalis*, které produkují  $\beta$ -laktamázy. Držitel rozhodnutí o registraci vyjádřil názor, že dostupné údaje potvrzují, že dávkovací schéma přípravku Augmentin SR obsahuje dostatek kyseliny klavulanové k zajištění plné ochrany před  $\beta$ -laktamázi bakterií *H. influenzae* a *M. catarrhalis*. Výbor CHMP se shodl na tom, že dávka 125 mg kyseliny klavulanové dvakrát denně je považována za dostatečnou k inhibici  $\beta$ -laktamázi bakterií *H. influenzae* a *M. catarrhalis*.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 5:1 (INTRAVENÓZNÍ)**

Chirurgická profylaxe intravenózním přípravkem Augmentin by měla mít za cíl chránit pacienta po dobu, kdy mu hrozí riziko vzniku infekce. Jasně klinické známky infekce při operaci budou vyžadovat normální pooperační intravenózní nebo perorální léčebnou kúru. Výbor CHMP se shodl na odstranění zmínky o přidání samotného amoxicilinu pro poměr 5:1, protože varianty balení s poměrem 10:1 představují vhodnou alternativu. Držitel rozhodnutí o registraci tvrdil, že frekvence podání více než třikrát denně (každých 8 hodin) je v některých členských státech vhodná v závislosti na typu infekce nebo chirurgického zákroku. Výbor CHMP s tímto tvrzením nesouhlasil, protože omezení dávkování na třikrát denně vychází z maximální dávky pro kyselinu klavulanovou, která by bez jasných vědeckých důkazů neměla být překročena.

Pro poměr 5:1 bylo zrevidováno dávkování po 12 hodinách při léčbě infekcí, většina klinických studií hodnotila dávkovací schéma s podáváním třikrát denně. Dávkovací schéma dvakrát denně u poměru 5:1 by navíc u dospělých ( $\geq 40$  kg) nezajistilo vhodnou FK/FD a také nebyly stanoveny farmakokinetické parametry pro intravenózní dávku 1,2 g. Pro 1,1 g amoxicilinu/kyseliny klavulanové podávané intravenózně třikrát denně však  $T > MIC$  činila 40 % dávkovacího intervalu pro patogeny s MIC až do 4  $\mu\text{g/ml}$ . Dávkovací schéma s podáváním dvakrát denně by tedy pravděpodobně nezachovávalo FK/FD cíle vyžadované k eradikaci patogenů s vyššími hodnotami MIC. U pacientů se závažnějšími infekcemi bývají častěji přítomny patogeny s vyšší hodnotou MIC a dávkovací schéma s intravenózním podáním dvakrát denně by potenciálně mohlo vést k horším výsledkům léčby. Nakonec bylo pozměněno dávkování pro poměr 5:1 u dětské populace, protože se nedoporučují intravenózní dávky kyseliny klavulanové vyšší než 5 mg/kg a oddíl 4.2 již obsahuje texty, které obhajují použití jiných koncentrací léčivé látky v případě, že jsou potřebné vyšší dávky amoxicilinu.

#### **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ PRO PŘÍPRAVEK AUGMENTIN S POMĚREM 10:1 (INTRAVENÓZNÍ)**

Chirurgická profylaxe intravenózním přípravkem Augmentin by měla mít za cíl chránit pacienta po dobu, kdy mu hrozí riziko vzniku infekce. Jasně klinické známky infekce při operaci budou vyžadovat normální pooperační intravenózní nebo perorální léčebnou kúru. Na základě diskuse, která u poměru 5:1 vedla k odstranění zmínky o přidání samotného amoxicilinu, byla přidána informace o zvyšování kyseliny klavulanové. Byla pozměněna frekvence podání, protože by neměla být vyšší než třikrát denně (každých 8 hodin), což vychází z maximální dávky kyseliny klavulanové, která by bez jasných vědeckých důkazů neměla být překročena. Výbor CHMP změnil dávkování pro intravenózní poměr 10:1 tak, aby bylo v souladu s předcházející diskusí týkající se dávkování každých 12 hodin.

#### **PŘECHOD NA PERORÁLNÍ LÉČBU**

Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci, aby bylo do souhrnu údajů o přípravku několika lékových forem přípravku Augmentin u některých indikací zahrnuto vyjádření týkající se možnosti přechodu z intravenózní léčby na léčbu perorální, ale výbor byl toho názoru, že přechod z intravenózní na perorální léčbu nemá být omezen jen na zvláštní indikace, ale že tato možnost by měla existovat pro všechny indikace. V případě přípravků Augmentin 14:1 (ES) a 16:1 (SR) byl navíc přechod z intravenózní na perorální léčbu považován za cennou možnost, jak přejít

z intravenózní léčby na perorální v těch případech, kdy vyvolávajícím organismem jsou, nebo se předpokládá, že mohou být PRSP, a kde je nezbytné pokračovat v perorální léčbě přípravkem Augmentin. Výbor CHMP proto pro všechny intravenózní lékové formy přípravku Augmentin přijal následující text:

*„Léčba přípravkem Augmentin může být zahájena intravenózním přípravkem a dokončena odpovídající perorální lékovou formou, která je považována za vhodnou pro konkrétního pacienta.“*

#### **DÁVKOVÁNÍ U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ**

V případě snížených ledvinných funkcí ukazuje publikovaná literatura o FK amoxicilinu a kyseliny klavulanové, které jsou podávány pacientům s poškozením ledvin, pokles renální clearance obou léčivých látek a naznačuje, že zhoršování ledvinných funkcí má větší vliv na clearance amoxicilinu než na clearance kyseliny klavulanové. Držitel rozhodnutí o registraci byl toho názoru, že pro léčbu, která využívá dávkovací schémata s poměry 7:1 a 8:1 a intravenózní poměry 10:1, neexistuje dostatek údajů, na kterých lze založit dávkovací doporučení pro pacienty se závažným poškozením ledvin (< 30 ml/min). Místo toho je předepisujícím lékařům doporučeno použít poměr 4:1, kde byly pro tyto případy terapeutické hladiny kyseliny klavulanové podrobně popsány v literatuře. Držitel rozhodnutí o registraci také potvrdil, že uvedené dávkování pro poměr 4:1 u pacientů s poškozením ledvin je napříč státy EU obecně doporučováno. Pokud jde o poškození jaterních funkcí, neexistuje dostatek údajů k vytvoření dávkovacích doporučení; lékařům, kteří přípravek předepisují, je doporučováno dávkovat přípravek se zvýšenou opatrností a sledovat v pravidelných intervalech jaterní funkce. Pro všechny lékové formy byl do oddílu 4.4 přidán text, který znovu zdůrazňuje, že přípravek Augmentin by měl být u pacientů s poškozením jater používán se zvýšenou opatrností.

#### **Oddíl 4.3 – Kontraindikace**

Oddíl kontraindikace souhrnu údajů o přípravku stanoví ty situace, kdy lék nesmí být z bezpečnostních důvodů pacientovi podán. Projednávané kontraindikace se týkají přípravků Augmentin se všemi poměry. Byly projednávány zejména kontraindikace vztahující se k mononukleóze, závažnému jaternímu poškození nebo jaterní insuficienci, dále týkající se přítomnosti aspartamu v perorální suspenzi a přecitlivělosti na amoxicilin, kyselinu klavulanovou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Výbor CHMP byl toho názoru, že kontraindikace pro všechny beta-laktamy jsou neadekvátní a zbytečně restriktivní, což může vylučovat použití různých beta-laktamů u pacientů, kteří je mohli bezpečně dostávat. Jako reakce na tento sporný bod byl pro sjednocení souhrnu údajů o přípravku schválen následující text:

*„Přecitlivělost na léčivé látky, na kterékoli jiné peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku*

*Anamnéza závažné bezprostřední reakce z přecitlivělosti (např. anafylaxe) na jiné beta-laktamové léčivo (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam)*

*Anamnéza žloutenky/jaterního poškození způsobeného amoxicilinem/kyselinou klavulanovou (viz oddíl 4.8).“*

#### **Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Tento oddíl obsahuje podrobné informace o onemocněních a o zvláštních skupinách pacientů, u kterých by měl být přípravek Augmentin užíván se zvýšenou opatrností. Všechny lékové formy přípravku Augmentin se týkají stejná zvláštní upozornění a opatření, kromě několika údajů, které jsou specifické pro určitou lékovou formu, jako například údaj specifický pro intravenózní formu, který se týká obsahu sodíku a draslíku v přípravku Augmentin. Byly přezkoumány zejména údaje o ledvinném poškození, krystaurii a přerůstání plísňových infekcí a údaje o generalizované exantémové pustulóze (AGEP) a byly učiněny návrhy na sjednocené znění. Držitel rozhodnutí o registraci také zhodnotil další údaje, které jsou přítomny v souhrnech údajů o přípravku v některých členských státech. Většina těchto údajů již buď byla obsažena v navrhovaném sjednoceném textu, nebo pro ně chyběly dostatečné

důkazy. Byla projednána sdělení pojednávající o léčbě u starších pacientů (> 60 let), o možném účinku amoxicilinu na glukózové testy, na malabsorpci glukózy-galaktózy a na falešnou pozitivitu výsledků při použití testu Platelia s antigenem plísně *Aspergillus* v průběhu léčby přípravkem Augmentin. Nakonec se výbor CHMP shodl na sjednoceném znění, které má být zařazeno do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, a toto znění výbor také přijal.

#### **Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce**

Uvedené interakce se týkají přípravků Augmentin se všemi poměry. Amoxicilin je stejně jako ostatní beta-laktamová antibiotika vylučován převážně ledvinami a není metabolizován enzymy CYP450; kyselina klavulanová je částečně metabolizována játry a převážně vylučována v nezměněné formě do moči. Vzhledem k tomu není pravděpodobné, že by metabolické lékové interakce, které výrazně ovlivňují hladiny některé ze sloučenin, měly klinický význam. Výbor CHMP vzal na vědomí podrobný průzkum literatury a analýzy dostupných údajů, které provedl držitel rozhodnutí o registraci, a souhlasil s textem o perorálních antikoagulanciích, ale doporučil držitel rozhodnutí o registraci, aby do tohoto oddílu zahrnul také informaci o interakci s methotrexátem. Výbor CHMP se shodl na textu, který jasně uvádí, že se nedoporučuje současně s přípravkem Augmentin užívat probenecid. Byly zhodnoceny vědecké podklady, které by zdůvodnily zařazení informace o interakci s perorálními kontraceptivy. Pro interakci mezi přípravkem Augmentin a perorálními kontraceptivy schází důkazy.

#### **Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení**

Informace uvedené v tomto oddílu se týkají přípravků Augmentin se všemi poměry. Výbor CHMP vzal na vědomí podrobné analýzy schválených textů a navržené znění a celkově byl toho názoru, že přípravek Augmentin by v těhotenství neměl být užíván, pokud to není lékařem považováno za nezbytné, a že v průběhu kojení by měly být amoxicilin/kyselina klavulanová užívány pouze po náležitém zhodnocení přínosů a rizik ošetřujícím lékařem. Výbor CHMP schválil sjednocené znění, které má být zařazeno do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku.

#### **Oddíl 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Výbor CHMP vyjádřil názor, že se u všech poměrů přípravku Augmentin mohou objevit nežádoucí účinky, a zahrnul doporučení do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku.

#### **Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky**

V posledních letech držitel rozhodnutí o registraci vyvinul proaktivní postup identifikace bezpečnostních signálů, který sestává z průběžného posuzování individuálních případů, z posouzení souhrnu údajů o nežádoucích účincích pomocí disproporcionálních analýz a z přehledu publikované lékařské literatury. Výbor CHMP požádal, aby byly v souladu s pokyny pro souhrn údajů o přípravku použity údaje o četnosti výskytu nežádoucích účinků, a doporučil použít úvod, který popisuje jednotlivé četnosti. Ústní vyjádření jednotlivých četností by mělo být v souladu s aktuálními šablonami QRD (Quality Review of Documents) a četnosti by měly být uvedeny v tabulce. Výbor CHMP přijal pro tento oddíl sjednocený text.

#### **Oddíl 4.9 – Předávkování**

Výbor CHMP doporučil, aby byl do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku zahrnut následující text:

##### **„Příznaky a známky předávkování**

*Mohou být přítomny gastrointestinální příznaky a porucha bilance tekutin a elektrolytů. Byla pozorována amoxicilinová krystaurie, která v několika případech vedla k ledvinovému selhání (viz oddíl 4.4).*

*U pacientů s poškozením funkce ledvin nebo u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky přípravku, se mohou objevit křeče.*

*Bylo hlášeno precipitování amoxicilinu v močových katétrech, zvláště po intravenózním podání vysokých dávek. Měla by být dodržována pravidelná kontrola jejich průchodnosti (viz oddíl 4.4).*

#### Léčba intoxikace

*Gastrointestinální příznaky mohou být léčeny symptomaticky, zvláštní péče má být věnována bilanci vody/elektrolytů.*

*Amoxicilin/kyselinu klavulanovou lze z oběhu odstranit pomocí hemodialýzy.“*

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **Oddíl 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Pro antibakteriální přípravky je tento oddíl obzvláště důležitý. Držitel rozhodnutí o registraci aktualizoval souhrny údajů o přípravku Augmentin v souladu s pokyny výboru CHMP k vývoji antibakteriálních látek. Byly učiněny návrhy pro každý pododdíl („způsob účinku“ a „mechanismy rezistence“, „vztah FK/FD“ a „hranice citlivosti“). Hranice citlivosti podle Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) by měly být užity přesně tak, jak je výbor EUCAST napsal, a seznam patogenů pro všechny lékové formy byl také omezen pouze na patogeny důležité pro sjednocené indikace. Výbor CHMP schválil následující větu, která uvádí, že přípravky Augmentin ES (14:1) a SR (16:1) mohou být použity k léčbě *S. pneumoniae* se sníženou citlivostí k penicilinu v rámci schválených indikací:

*„Tato varianta amoxicilinu/kyseliny klavulanové je vhodná k léčbě bakterií Streptococcus pneumoniae, které jsou rezistentní k penicilinu, pouze ve schválených indikacích (viz oddíl 4.1).“*

### **Oddíl 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci pojednal o farmakokinetických údajích pro všechny existující lékové formy přípravku Augmentin, seskupené podle příslušných poměrů léčivých látek. Tyto údaje tvoří základ odpovídajících oddílů v navržených sjednocených souhrnech údajů o přípravku. Byly také shrnuty vlastnosti ADME (absorpce, distribuce, metabolizace a vylučování) amoxicilinu a kyseliny klavulanové, samotných a v kombinaci. Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci. Nakonec se výbor CHMP shodl na sjednoceném znění, které má být zařazeno do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, a toto znění také přijal.

### **Oddíl 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Výbor CHMP vzal na vědomí prezentaci držitele rozhodnutí o registraci a souhrn nejrůznějších dostupných údajů pro tento oddíl, shodl se na sjednoceném textu a tento text také přijal.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

Do oddílů 1, 2 a 3 mají být doplněny vnitrostátní údaje. Obdobně se vnitrostátní údaje doplní také do oddílů 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 a 6.5. Pokud jde o oddíl 6.6, nejsou „Žádné zvláštní požadavky“ na likvidaci přebytečného materiálu.

## ***PŘÍBALOVÁ INFORMACE A OVĚŘENÍ UŽIVATELI***

Navržené změny uvedené pro souhrny údajů o přípravku, které jsou významné pro pacienty, se odpovídajícím způsobem odrazily také v příbalových informacích. Byl také kompletně přezkoumán dotazník PIQ a podle toho byly pozměněny příbalové informace. Byla zhodnocena možnost rozlámat tablety přípravku Augmentin SR pro snazší polknutí a následně byla schválena. Bylo provedeno kompletní a rozsáhlé ověření příbalových informací uživateli a výbor CHMP byl toho názoru, že dvě zprávy o testování srozumitelnosti, poskytnuté společně se zprávami o překlenutí, jsou přijatelné.

## **ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH**

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci, byly hodnoceny na základě dostupné dokumentace a vědeckých diskusí v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Augmentin a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III.