

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO
PAKEITIMŲ PAGRINDIMAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

AUGMENTIN IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Augmentin – gerai ištirtas ir plačiai vartojamas antibakterinio poveikio medžiagų – pusiau sintetinio antibiotiko amoksicilino (amoksicilino trihidrato) ir beta-laktamazės inhibitoriaus klavulano rūgšties (kalio druskos) – derinys. Amoksicilinas su klavulano rūgštimi sukurti esant poreikiui geriamoji, plataus veikimo spektro antibiotiko, kuris veiktų ir beta-laktamazę produkuojančius patogenus. Geriamasis Augmentin visame pasaulyje tiekiamas nuo 1981 metų, o intraveninis – nuo 1984 metų. Ilgainiui amoksicilino ir klavulano rūgšties santykis buvo keičiamas pagal išrašymo poreikius, siekiant pagerinti dozavimo patogumą ir atsižvelgiant į sunkesnių infekcijų arba atsparių mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymo rekomendacijas. Amoksicilinas slopina transpeptidazę, fermentą, atsakingą už papildomų peptidoglikanų jungčių susidarymą bakterijos ląstelės sienelėje, dėl to ląstelės sienelė susilpnėja, ląstelė išburksta ir plyšta. Kadangi amoksiciliną lengvai hidrolizuoja beta-laktamazė, Augmentin sudėtyje taip pat yra beta-laktamazės inhibitoriaus, klavulano rūgšties, kuri apsaugo amoksiciliną nuo skaidymo ir išplečia jo antibakterinio poveikio spektrą daugeliui bakterijų, kurios paprastai yra atsparios penicilinams ir cefalosporinams.

Įregistruota daug įvairių Augmentin formų su didėjančiu amoksicilino kiekiu klavulano rūgšties kiekiu atžvilgiu geriamajam (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 ir 16:1) ir parenteriniam vartojimui (5:1 ir 10:1) suaugusiems ir vaikams. Visos rinkodaros teisės Europos Sąjungoje suteiktos nacionaliniu mastu, todėl būta nemažai preparato informacijos skirtumų, ypač indikacijų ir dozavimo skyriuose. Dėl to atlikta peržiūra, siekiant pašalinti skirtingose ES šalyse patvirtintų preparato charakteristikų santraukų (PCS) skirtumus ir jas suderinti. Rinkodaros teisės turėtojas aptarė ir įvertino indikacijas, remdamasis visuotiniais rinkodaros teisės turėtojo duomenų lapais (angl. *Global Data Sheets* [GDS]), paskelbtais duomenimis, literatūra, atitinkamais tyrimais ir esama klinikiška praktika. Naudos ir rizikos santykio įvertinimas įvairioms preparato formoms patvirtintas skirtingose valstybėse narėse ir buvo paremtas atitinkamų šalių narių, turinčių rinkoje šį preparatą, turimais atsparumo duomenimis. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų (CHMP) atliktame naudos ir rizikos santykio įvertinime neatsižvelgta į šių preparatų vartojimą kitose rinkose, kurioms gali būti būdingos kitokios atsparumo savybės.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pagrindimus skirtingų formuluočių, sugrupuotų pagal amoksicilino ir klavulano rūgšties santykį, nepriklausomai nuo stiprumo ir farmacinės formos kiekvieno santykio grupėje. Toliau paaiškinamas siūlomas PCS 4.1 ir 4.2 skyrių tekstas dėl amoksicilino ir klavulano rūgšties santykių, pradedant nuo mažiausio – 2:1 – ir baigiant didžiausiu – 16:1 – santykiu vartojimui per burną ir 10:1 santykiu intraveniniam preparato vartojimui. Kitiems PCS ir pakuotės lapelio skyriams siūlomas tekstas tinka visų formų preparatams, nepriklausomai nuo santykio, išskyrus tuos atvejus, kai aiškiai nurodoma kitaip. Vertinimo metu pastebėta neaiškumų, kuriuos rinkodaros teisės turėtojas turi išaiškinti.

2.1 Kritiškas įvertinimas

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Prieš pradėdant derinti tekstą, procedūros pradžioje veikliųjų medžiagų santykių indikacijos buvo suskirstytos taip:

- Mažesnių santykių (2:1, 4:1, ir 7:1) geriamieji preparatai, plačiai patvirtinti toms pačioms indikacijoms.
- Dviejų santykių intraveninio vartojimo preparatai (5:1 ir 10:1), patvirtinti toms pačioms indikacijoms.
- Augmentin ES (angl. *Extra Strength* – ypač stiprus) ir SR (angl. *Sustained Release* – ilgalaikio išskyrimo), sukurti tam tikroms klinikinėms reikmėms, susijusioms su atsparių patogenų infekcijomis. Šios indikacijos skiriasi nuo mažesnių veikliųjų medžiagų santykių indikacijų.

- 8:1 santykio preparatas, skirtas pacientams su nesutrikusia inkstų funkcija, įregistruotas tik Prancūzijoje ir skirtas vartoti tik pagal tam tikras numatytas indikacijas.

BENDROS KELIŲ SANTYKIŲ AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

Tonzilitas

Rinkodaros teisės turėtojas pripažino, kad Augmentin nėra pirmojo pasirinkimo vaistas ūminiam streptokokų sukeltam tonzilitui gydyti, tačiau jis rekomenduojamas kaip galimas alternatyvus gydymas pacientams, kuriems streptokokinis tonzilitas kartojasi, kadangi įrodyta, kad Augmentin pasižymi geromis streptokokų eradikavimo iš nosiaryklės savybėmis. Todėl rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, kad Augmentin yra veiksmingas vaistas nuo recidyvuojančio tonzilito, kadangi jis yra veiksmingas ir plačiai naudojamas viršutinių kvėpavimo takų infekcijų atveju, be to, veiksmingas prieš gramteigiamus ir gramneigiamus kokus ir anaerobus. Be to, klavulano rūgštis apsaugo amoksiciliną nuo neveiklumo tuomet, kai infekcijos gali būti polimikrobinės arba, kai gali būti beta-laktamazę produkujančių nepatogeninių mikroorganizmų. CHMP pažymėjo, kad tonzilitas / faringitas ir nekomplikuotas sinusitas dažnai yra virusinės kilmės, o kai juos sukelia bakterijos, dažniausias sukėlėjas yra *S. pyogenes*, kuris visuomet jautrus penicilinui, todėl šias infekcijas derėtų gydyti vien amoksicilinu arba penicilinu. Recidyvuojančio tonzilito gydymas vaistu Augmentin paremtas prielaida, kad kitų burnos ertmėje esančių bakterijų gaminama beta-laktamazė išsiskiria į aplinką ir inaktyvuoja neapsaugotą peniciliną. CHMP nariai sutarė, kad šios indikacijos įrodymai nepakankami, jei jie nėra paremti klinikiniais duomenimis, ir išbraukė šią indikaciją iš visų vaisto formų aprašų.

Septicemija

CHMP pareikalavo visiškai išbraukti septicemijos indikaciją, kadangi septicemijos gydymas turi būti pakankamas, taigi, ši indikacija nėra priimtina. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko išbraukti septicemijos indikaciją iš visų geriamųjų ir intraveninio vartojimo vaistų preparato charakteristikų santraukų.

BENDROS 2:1, 4:1, 7:1 IR 8:1 SANTYKIŲ GERIAMOJO AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tas pačias indikacijas 2:1, 4:1, 7:1 ir 8:1 santykių Augmentin, todėl jos aptariamoms kartu. Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai su visuomenėje įgyta pneumonija sergančiais suaugusiais ir vaikais įrodė įvairių preparato dozių ekvivalentiškumą.

Urogenitalinės sistemos infekcijos

CHMP padarė išvadą, kad ši bendra indikacija yra nepriimtina ir nei amoksicilinas su klavulano rūgštimi, nei amoksicilinas nėra indikuotini *N. gonorrhoeae* sukeltoms ligoms gydyti. Įvertinęs rinkodaros teisės turėtojo atsakymus, CHMP sutiko, kad Augmentin tinka patvirtintoms cistito ir pielonefrito indikacijoms. Nors daugeliui svarbių šlapimo takų infekcijų patogenų būdingas > 10 % atsparumo Augmentin laipsnis, preparatas laikomas tinkama alternatyva, kadangi tai būdinga visiems šios indikacijos antimikrobinio poveikio preparatams ir jie turi būti parenkami atsižvelgiant į paciento būklę ir epidemiologinę situaciją. CHMP patvirtino indikacijas „*Cistitas*“ ir „*Pielonefritas*“.

Intraabdominalinis sepsis

Amoksicilinas / klavulano rūgštis nerekomenduojami intraabdominaliniam sepsiui gydyti. Empirinis antibakterinis gydymas turi užtikrinti plataus spektro poveikį tiek aerobiniams, tiek anaerobiniams patogenams. Augmentin pasižymi atitinkamomis farmakokinetinėmis / farmakodinaminėmis savybėmis, leidžiančiomis numatyti klinikinį efektyvumą prieš gramteigiamus ir daugelį gramneigiamų patogenų, įskaitant anaerobinius, ir gerai prasiskverbia į pilvaplėvę. Šios savybės rodo, kad antibiotikas yra tinkamas intraabdominalinėms infekcijoms gydyti. CHMP patvirtino rinkodaros teisės turėtojo duomenis ir pagrindimą, ypač esant polimikrobinės kilmės intraabdominalinėms infekcijoms, nauji kontroliuojamieji Augmentin vartojimo tyrimų duomenys patvirtina Augmentin vartojimą tiek pradiniam empiriniam intraveniniam vartojimui, tiek tęstiniam vartojimui po

intraveninio gydymo nutraukimo, skiriant geriamą preparatą. Tai taip pat patvirtina keli rekomendaciniai dokumentai ir CHMP patvirtino intraveninio Augmentin vartojimo indikaciją „*Intraabdominalinės infekcijos*“.

Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos

CHMP pažymėjo, kad klinikiniai įvairių dozių amoksicilino su klavulano rūgštimi efektyvumo tyrimai, skiriant vaisto sergantiems recidyvuojančiu tonzilitu ir nacionalinės gairės rekomenduoja skirti Augmentin arba peniciliną + betalaktamazės inhibitorių kaip pirmojo pasirinkimo vaistus, esant ūminiam vidurinės ausies uždegimui (ŪVAU), paprastai esant bakterinei superinfekcijai ir pūlingam arba mažai pūlingam vidurinės ausies skysčiui. Suaugusiems ŪVAU retas, tačiau bakterijos sukėlėjos yra tos pačios kaip ir vaikams ir terapinis pasirinkimas nesiskiria. Rekomenduojamas gydymas amoksicilinu su klavulano rūgštimi, ypač jeigu neįmanoma gauti bakteriologinių žymenų. Kitoms nei ūminis vidurinės ausies uždegimas infekcijoms gydyti pradinis gydymas antibiotikais paprastai nerekomenduojamas. Iš viso, indikacija yra nusistovėjusi ir CHMP padarė išvadą, kad indikacijos turi būti apribotos iki „*ūminis vidurinės ausies uždegimas*“.

Apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir ūminis bronchitas

Gairėse nurodoma, jog gydymas antibiotikais apatinių kvėpavimo takų infekcijomis (AKTI) sergantiems pacientams skirtinas esant šioms aplinkybėms: tikėtina ar neabejotina pneumonija, parinkti lėtinės obstrukcinės ligos paūmėjimo epizodai, vyresniems nei 75 metų amžiaus karščiuojantiems pacientams, širdies nepakankamumas, cukrinis diabetas ir reikšmingas neurologinis sutrikimas. Šios indikacijos patvirtintos visose ES šalyse ir įvairiose nacionalinėse gairėse Augmentin vertinamas kaip efektyvus vaistas. Gairėse nurodoma, kad sergant ūminiu bronchitu vaikų amžiuje, didžiajai daliai pacientų, sergančių nekomplikuota AKTI pirminėje sveikatos priežiūroje, nesant pneumonijos įtarimo, gydymas antibiotikais nepasirodė esantis pranašesnis nei placebo. *Cochrane* apžvalgoje daroma išvada, kad ūminiu bronchitu sergančių pacientų gydymas antibiotikais pasižymi neišreikštu teigiamu poveikiu, nepersveriant gydymo sukkelto nepageidaujamo poveikio. CHMP nuomone, didžioji dalis bronchitų yra virusinės kilmės ir sisteminio gydymo antibiotikais poreikis yra abejotinas. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko išbraukti ūmaus bronchito indikaciją, kadangi žodžiai „*Lėtinio bronchito paūmėjimai (tinkamai diagnozuoti)*“ geriau atspindi indikaciją.

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

CHMP pažymėjo, kad amoksicilinas su klavulano rūgštimi tirtas sergantiems nekomplikuotomis odos ir minkštųjų audinių infekcijomis, įskaitant tokius sutrikimus kaip žaizdų infekcija, abscesas, celiulitas, furunkuliozė ir impetiga. Dėl odos ir minkštųjų audinių infekcijų (OIMAI) su suaugusiais ir vaikais buvo atlikti įvairūs palyginamieji ir nepalyginamieji tyrimai. CHMP nusprendė, kad esant tipiniams rožės ir celiulito atvejams į gydymo planą turi būti įtraukiamas streptokokus veikiantis antibiotikas, taigi nuspręsta, kad amoksicilinas su klavulano rūgštimis gali būti alternatyvus nekomplikuotos OIMAI gydymas. Esant gyvūnų įkandimams, geriamų ar intraveninio vartojimo antibiotikų skyrimas priklauso nuo žaizdos gilumo ir sunkumo ir nuo laiko, kuomet įvyko sužeidimas. CHMP sutinka, kad amoksicilinas su klavulano rūgštimi plačiai vartojami kaip pirmojo pasirinkimo preparatas gyvūnų įkandimams gydyti, todėl formuluotę pakoregavo taip: „*Odos ir minkštųjų audinių infekcijos, ypač celiulitas, gyvūnų įkandimai ir sunkūs dantų abscesai su plintančiu celiulitu*“.

Kaulų ir sąnarių infekcijos

Kaulų infekcijos pateikia diagnostikos ir terapinių sunkumų dėl eilės egzogeninių ir endogeninių veiksnių, lemiančių kaulo arba sąnario infekcijos pradžią. Rinkodaros teisės turėtojas nepatvirtino jokių duomenų, palaikančių šią indikaciją, tačiau pasiūlė perklasifikuoti šią indikaciją kaip osteomielitas, pateikiant išsamų paaiškinimą, katu su farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių paaiškinimą. Pateikti kelių šimtų pacientų duomenys ir klinikinių duomenų, palaikančių osteomielito gydymą, santraukos. Saugumo duomenys rodo, kad ilgalaikis skyrimas nepadidina šalutinių poveikių dažnio ir sunkumo, lyginant su trumpalaikiais gydymo kursais. Nėra sutarimo dėl reikiamos gydymo trukmės, kadangi kiti veiksniai, tokie kaip infekcijos išplitimas, sukėlėjo tipas, klinikinis atsakas ir rizikos veiksnių būvimas yra svarbūs, tačiau dabartinėse PCS keliama sąlyga, kad ilgiau nei 14 dienų gydomi pacientai turi būti atidžiai sekami. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išvadą, kad osteomielito gydymas Augmentin pradžioje turi būti parenterinis, po ko turi būti tęsiamas gydymas

geriamais preparatais. Augmentin įvertintas kaip tinkamas vaistas osteomielitui gydyti, kadangi jis pasižymi atitinkamomis farmakokinetinėmis / farmakodinaminėmis savybėmis, yra efektyvus prieš MRSA, gramneigiamus (lengvai išskiriamus) ir taip pat prieš anaerobus ir veikia polimikrobines infekcijas. Tai, kad yra tiek intraveninio skyrimo, tiek geriamos vaisto formos, palengvina atitinkamo gydymo schemą pradedant gydymą intraveniniu ir vėliau tęsiant jį geriamuoju preparatu. CHMP patvirtino šiuos argumentus ir sutiko, kad Augmentin tinka šiai indikacijai. CHMP patvirtino šią indikaciją:

„Kaulų ir sąnarių infekcijos, ypač osteomielitas.“

Svarstytas ir gydymo trukmės klausimas. CHMP sutiko pakeisti PCS 4.2 skyriaus tekstą ir priėmė tokią formulotę:

„Gydymo trukmė nustatoma pagal paciento atsaką į gydymą. Kai kurios infekcijos (pvz., osteomielitas) reikalauja ilgesnio gydymo. Neįvertinus atsako gydymo nereikėtų tęsti ilgiau nei 14 dienų. Dėl ilgesnio gydymo taip pat žiūrėkite 4.4 skyrių.“

2:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

2:1 santykio preparatas daugelyje šalių yra gerai žinomas ir buvo tirtas daugelyje klinikinių tyrimų, kurių daug atliko nepriklausomų tyrėjų grupės ir asmenys. Turima daug duomenų plačiai publikuojamoje literatūroje, įskaitant lyginamuosius duomenis su kitais antibakterinio poveikio medžiagom esant plačiam infekcijų, kurių gydymui indikuotinas Augmentin, spektrui. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė patvirtintų rekomendacijų apžvalgą ir aptarė kiekvieną indikacijų grupę, remiantis klinikinėmis aplinkybėmis, tyrimais ir gairėmis. Didžiosios diskusijas sukėlusios indikacijos skirti 2:1 santykio Augmentin buvo urogenitalinių takų infekcijos, kvėpavimo takų infekcijos, odos ir minkštųjų audinių infekcijos. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat aptarė 2:1 santykio farmakokinetines ir farmakodinamines savybes, pažymėdamas, kad laikas virš minimalios inhibicinės koncentracijos ($T > \text{MIK}$) yra efektyvumo determinanti beta-laktaminiam antibakterinio poveikio preparatams.

CHMP apsvairstė 2:1 santykio dozės skyrimo indikacijas didėjančio ligos sukėlėjo atsparumo požūriui ir per mažos dozės riziką, gydant bakterijų, turinčių didesnę MIK, infekcijas ir atsparumo išsivystymą. Penicilinui nejautrių štamų išsivystymo modelis ir dabartiniai atsparumo lygiai Europos šalyse skirtingi, atsparumas taip pat pasikeitė ir per tam tikrą laiką. Be to, turi būti atsižvelgta ir į vidutinio jautrumo penicilinui štamus, kas kelia didesnės amoksicilino koncentracijos poreikį. Ir priešingai, kai kuriose šalyse PRSP lygis nepasikeitė per tam tikrą laiką, kur *S. pneumoniae*, esant visuomenėje įgytoms kvėpavimo takų infekcijoms ir bakteremijoms nejautrumo didėjimas laiko atžvilgiu nebuvo įrodytas. Tai rodo, kad kai kuriais atitinkamai patvirtintais atvejais, tinka skirti mažesnes amoksicilino dozes. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išvadą, kad farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių duomenys palaiko tęstinį 2:1 santykio geriamojo preparato skyrimą ir jis išlieka veiksmingas prieš daug patogenų.

Pateikiant suderintas indikacijas skirti 2:1 ir 4:1 santykio preparatus, rinkodaros teisės turėtojas atsižvelgė į klinikinius duomenis, $T > \text{MIK}$ reikšmes, vietas ir nacionalines gaires, publikacijas ir recenzuojamus žurnalus. Pasirenkant infekcijų gydymą, gali būti išrašytas preparatas su skirtingu komponentų santykiu, remiantis infekcijos pobūdžiu, atitinkamais su pacientu susijusiais veiksniais bei lokaliu ar regioniniu galimų sukėlėjų jautrumu. Laikas virš minimalios inhibicinės koncentracijos ($T > \text{MIK}$) – viena iš svarbesnių beta-laktaminių antibakterinio poveikio preparatų determinančių. Tai buvo patvirtinta tyrimais *in vitro*, eile *in vivo* modelių su gyvūnais bei patvirtinta klinikinių tyrimų duomenimis. *S. pneumoniae* atsparumas amoksicilinui šiuo metu daugelyje valstybių narių yra žemas, MIK dažniausiai esant $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. Farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių analizė rodo, kad 2:1 santykio 3 kartus per parą vartojamas Augmentin geriamasis preparatas (250/125 mg) turėtų pasiekti maksimalią *S. pneumoniae* štamų eradikaciją, amoksicilino arba amoksicilino su klavulano rūgštimi MIK esant $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, kai 4:1 santykio tris kartus per parą vartojamas preparatas

(500/125 mg) turėtų būti efektyvus prieš štamus, kurių MİK $\leq 2\mu\text{g/mL}$. Taigi, publikuoti amoksicilino farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių duomenys patvirtina duomenis apie tęstinį efektyvumą prieš daugelį patogenų, skiriant geriamojo Augmentin 250/125 mg (2:1) tris kartus per parą ir 500/125 mg (4:1) tris kartus per parą.

Be to, tik labai nedidelė klavulano rūgšties koncentracija (0,12 mg/l) reikalinga šių štamų jautrumui amoksicilinui atkurti. Klavulano rūgšties kiekis (125 mg) 2:1 ir 4:1 santykio preparatams yra vienoda, kaip ir kituose geriamose Augmentin preparato formose, šios koncentracijos pakanka tikslinei beta-laktamazei slopinti. Taigi, klavulano rūgšties paros dozė priklausys nuo skyrimo dažnio, tačiau ne nuo vaisto formos. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išvadas, kad visi turimi moksliniai įrodymai, klinikiniai duomenys, $T > \text{MİK}$ reikšmės, gairės ir publikacijos rodi, kad Augmentin 2:1 ir 4:1 santykiu yra efektyvus, esant plačiam indikacijų spektrui ir užtikrina atitinkamą klinikinę priedangą prieš pagrindinius, tose infekcijose dalyvaujančius patogenus. Preparatas, kurio santykis 2:1 ir toliau tiekiamas kliniciams, kuriems eilei bakterinių infekcijų suaugusiems ir vaikams gydyti reikalingas plataus veikimo spektro antibiotikas, ypač tose srityse, kur yra žemas atsparumo lygmuo, o tiksliniai mikroorganizmai išlieka jautrūs tokiam santykiui. Panašiai, santykis 4:1 plačiai vartojamas ir yra tinkamas neišreikštomis, vidutiniškai išreikštomis ir sunkesnėmis infekcinėmis ligoms gydyti, tose srityse, kur bakterinis atsparumas nėra ypač ženklaus.

CHMP nusprendė, kad dėl žinomo nepageidaujamo klavulano rūgšties poveikio ir beta-laktamazės inhibitorių farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių, nederėtų viršyti preparato dozės 125 mg tris kartus per parą. Taigi, maksimali amoksicilino, skiriamo 2:1 santykiu paros dozė yra 750 mg. Remiantis duomenimis, ši paros dozė tinkama sukėlėjams, kurių MİK_{90} yra $\leq 1\mu\text{g/mL}$, t. y. sukėlėjams, kurių laikas virš MİK yra $\geq 40\%$. Taigi, santykis 2:1 tinkamas sritims, kuriose nėra esminių rūpesčių dėl penicilinui atsparių pneumokokų. CHMP išreiškė susirūpinimą dėl galimų decentralizuotų ar savitarpio pripažinimo procedūrų ateityje, kurių metu valstybės narės, kuriose nėra preparato santykiu 2:1 ir, kuriose yra penicilinui atsparių pneumokokų problema, gali būti paprašytos patvirtinti preparatą. Siekiant išaiškinti šią situaciją, CHMP pareiškė, kad:

*„Ne visos egzistuojančios Augmentin formos tinkamos vartoti visoje ES šalyse. Kiekvienoje ES valstybėje narėje vartojamų preparatų formos turi būti pritaikomos, atsižvelgiant į atitinkamą bakterijų atsparumą, kuris ES šalyse labai skiriasi ir laikui bėgant keičiasi. Taigi, ateityje visos Augmentin rinkodaros teisės paraiškos turėtų būti paremtos konkrečios formos tinkamumo atitinkamoje suinteresuotoje valstybėje narėje pagrindu. Ypač būtina atsižvelgti į penicilinui nejautrių pneumokokų paplitimą šalyje ir šių mikroorganizmų sukeltai infekcijai gydyti skiriamo amoksicilino dozės tinkamumą. Pavyzdžiui, 250/125 mg tabletės nėra tinkamos vartoti tose ES valstybėse narėse, kuriose penicilinui nejautri arba penicilinui atspari *Streptococcus pneumoniae* nustatoma dažnai. Taip yra dėl to, kad amoksicilino paros dozė, skiriant šią dozę (750 mg) yra nepakankama šios bakterijos sukeltai infekcijai gydyti. Be to, nerekomenduojama didinti amoksicilino paros dozės, dvigubinant 250/125 mg tablečių skaičių, kadangi taip paskiriama nereikalingai didelė klavulano rūgšties dozė. Taigi, turi būti pasirinkta alternatyvi Augmentin forma.“*

CHMP taip pat apsvarstė 2:1, 4:1, 7:1 ir 8:1 veikliųjų medžiagų santykių bendras indikacijas ir koregavo ir suderino atitinkamas PCS teksto dalis:

- Ūminis bakterinis sinusitas (tinkamai diagnozuotas)
- Cistitas
- Pielonefritas
- Celiulitas
- Gyvūnų įkandimai
- Sunkūs dantų abscesai su plintančiu celiulitu.

4:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

Remiantis duomenimis, santykis 4:1 Europoje yra plačiai patvirtintas, o 1984 metais patvirtinta tris kartus per parą skiriama dozė patvirtinta klinikiniais tyrimais su suaugusiais pacientais ir vaikais. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė šiuo metu patvirtintas indikacijas ir išsamiai aptarė indikacijas esant urogenitalinių takų, abdominalinėms infekcijoms, kvėpavimo takų infekcijoms ir odos bei minkštųjų audinių infekcijoms (OIMAI), cituojant eilę klinikinių tyrimų ir gairių rekomendacijų vartoti santykį 4:1. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išvadas, kad gydymas Augmentin, kurio veikliųjų medžiagų santykis 4:1 yra patvirtintas atitinkamoms indikacijoms, yra tinkama pasirinkimo galimybė gydant neišreikštas, vidutiniškai išreikštas ir sunkesnes infekcines ligas, tose srityse, kur bakterinis atsparumas nėra ypač ženklus. Rinkodaros teisės turėtojas aptarė argumentus, pateiktu santykiui 2:1, atsižvelgiant į tai, kad 4:1 santykis turėtų būti veiklus prieš daug sukėlėjų ir, kad jo vartojimas yra pagrįstas.

CHMP sutiko su pagrindinėmis rinkodaros teisės turėtojo pateiktomis išvadomis, tačiau naujieji 4:1 ir 8:1 santykių palyginamieji tyrimai parodė aiškų 8:1 pranašumą, esant didesnių reikšmių bakterijų sukėlėjų MIK. Dėl indikacijų, aptartų santykiui 2:1, vienintelis skirtumas yra didesnė amoksicilino dozė – 0,5 g tris kartus per parą (suaugusiems). Didesnė amoksicilino dozė aiškiai padaro šį santykį tinkamesnį nei 2:1 santykį ir šis santykis gali būti tinkamas mažiausiai keliose srityse. Didžiausia problema – tai milžiniškas regioninis ir net lokalus skirtumas Europoje ir pačiose šalyse. Rinkodaros teisės turėtojas inicijavo dažną diskusiją dėl Augmentin 2:1 ir 4:1 vartojimo racionalumo. 4:1 santykis toliau buvo aptartas CHMP, pažymint, kad maksimali skiriama amoksicilino paros dozė yra 1 500 mg. Remiantis rinkodaros teisės turėtojo pateiktais duomenimis, ši paros dozė tinkama sukėlėjams, kurių MIK₉₀ yra ≤2 μg/mL, t. y. tik tiems sukėlėjams, kuriems reikalingas laikas virš MIK yra ≥ 40 %. Taigi, santykis 4:1 vertinamas kaip neefektyvus prieš penicilinui atsparią *S. pneumoniae*.

CHMP taip pat apsvarstė 2:1, 4:1, 7:1 ir 8:1 veikliųjų medžiagų santykių bendras indikacijas ir koregavo ir suderino atitinkamas PCS teksto dalis:

- *Ūminis bakterinis sinusitas (atitinkamai diagnozuotas)*
- *Ūminis vidurinės ausies uždegimas*
- *Lėtinio bronchito paūmėjimas (tinkamai diagnozuotas)*
- *Visuomenėje įgyta pneumonija*
- *Cistitas*
- *Pielonefritas*
- *Odos ir minkštųjų audinių infekcijos, ypač celiulitas, gyvūnų įkandimai, sunkūs dantų abscesai su plintančiu celiulitu.*
- *Kaulų ir sąnarių infekcijos, ypač osteomielitas*

7:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

Santykis 7:1 sukurtas, numatant jį skirti du kartus per parą, siekiant pagerinti vartojimo patogumą ir vartojimo rekomendacijų laikymąsi su mažesnio santykio formuluotėmis, kurios skiriamos tris kartus per parą, kadangi nepatogumas susijęs su poreikiu vartoti preparatą dienos viduryje ir, kadangi skyrimas du kartus per parą tapęs standartiškesniu režimu nei tris kartus per parą. Šis santykis patvirtintas 10-ajame dešimtmetyje. Tiek suaugusiems, tiek vaikams skirtoje suspensijoje, klavulano rūgšties dozė lieka nepakitusi, tačiau preparato skiriama du, o ne tris kartus per parą; to pakanka amoksicilinui nuo beta-laktamazės poveikio apsaugoti. Rinkodaros teisės turėtojo išvardintos šiuo metu patvirtintos indikacijos, aptariamasi jų vartojimas esant OIMAI ir recidyvuojančiam tonzilitui, vidurinės ausies uždegimui, sinusitui, AKTI ir VTI, lygiai kaip VKTI ir urogenitalinių takų injekcijoms, aptartos farmakokinetinės / farmakodinaminės savybės, duomenys parodė biologinį ekvivalentiškumą, skiriant preparato du ir tris kartus per parą. Rinkodaros teisės turėtojas vertino 7:1 santykį kaip nusistovėjusį klinikinėje praktikoje ir pateikė gairių, rekomenduojančių Augmentin, sąrašą, pateikdamas išvadą, kad 7:1 santykis suteikia galimybę klinacistams gydyti bakterines infekcijas suaugusiems ir vaikams vertingu plataus veikimo spektro antibiotiku. Indikacijas patvirtina klinikiniai duomenys, T>MIK reikšmės ir publikacijos recenzuojamuose žurnaluose.

CHMP taip pat apsvaustė 2:1, 4:1, 7:1 ir 8:1 veikliųjų medžiagų santykių bendras indikacijas ir koregavo ir suderino atitinkamas PCS teksto dalis:

- *Ūminis bakterinis sinusitas (tinkamai diagnozuotas)*
- *Ūminis vidurinės ausies uždegimas*
- *Lėtinio bronchito paūmėjimas (tinkamai diagnozuotas)*
- *Visuomenėje įgyta pneumonija*
- *Cistitas*
- *Pielonefritas*
- *Odos ir minkštųjų audinių infekcijos, ypač celiulitas, gyvūnų įkandimai, sunkūs dantų abscesai su plintančiu celiulitu.*
- *Kaulų ir sąnarių infekcijos, ypač osteomielitas*

8:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

Augmentin 8:1 santykiu buvo patvirtintas 1990 metais, sukurtas kaip atsakas į susirūpinimą dėl didėjančio atsparių *S. pneumoniae* štamų paplitimo Prancūzijoje, ypač jaunų vaikų, sergančių ūminiu vidurinės ausies uždegimu, tarpe. Tuomet vaikų infekcijoms gydyti plačiai vartotas 4:1 santykio Augmentin. Mažesnė amoksicilino dozė 4:1 santykio formulėje buvo vertinama kaip nepakankama reikiamam sumažinto jautrumo penicilinui *S. pneumoniae* štamų eradikacijai amoksicilino MIK lygiui pasiekti. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė šiuo metu patvirtintų indikacijų sąrašą ir aptarė vaikų ir suaugusiųjų pacientų, gydomų nuo ūminio vidurinės ausies uždegimo ir ŠTI klinikinių tyrimų duomenis, patvirtinusių biologinį ekvivalentiškumą, skiriant suaugusiems ir vaikams preparato 8:1 santykiu ir 8:1 santykio efektyvumą, skiriant 2 kartus per parą suaugusiems. Taigi, šis dozavimas šiuo metu Prancūzijoje yra priimtas suaugusiųjų kvėpavimo takų infekcijoms gydyti, įskaitant visuomenėje įgytą pneumoniją, lėtinio bronchito paūmėjimus, ūminį bronchitą, ūminį vidurinės ausies uždegimą ir sinusitą. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė publikuotų tyrimų sąrašą ir aptarė kitas indikacijas, tokias kaip odos ir minkštųjų audinių infekcijos (OIMAI), kaulų ir sąnarių infekcijos, abdominalinės infekcijos, uždegiminė dubens liga, šlapimo takų infekcijos ir dantų infekcijos. Galiausiai, rinkodaros teisės turėtojas aptarė 8:1 santykio preparato farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių analizę, pastovi vidurinė $T > \text{MIK}$ reikšmė rodo, kad skiriant šios formos vaistą tris kartus per parą, pasiekiami maksimali *S. pneumoniae* štamų eradikacija, amoksicilino arba amoksicilino su klavulano rūgštimi MIK esant $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, ir pasižymi am tikru efektyvumu prieš štamus, kurių MIK yra $4 \mu\text{g/mL}$. Sunkioms infekcijoms ir sukėlėjams, kurių MIK yra didesnis, preparatas, kurio veikliųjų medžiagų santykis yra 8:1 yra efektyvus prieš daugelį numatomų patogenų. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išvadą, kad santykis 8:1 būtų tinkamesnis nei 4:1, gydant tam tikras infekcijas, o *in vivo* rezultatus patvirtina farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių duomenys, rodantys, kad 8:1 santykio Augmentin bus efektyvus prieš *S. pneumoniae* sukeltas infekcijas, kurių amoksicilino MIK yra aukštas (2–4 $\mu\text{g/mL}$).

CHMP pateikė išvadą, kad 8:1 santykis palyginamas su 7:1 santykiu efektyvumo ir saugumo duomenų požiūriu. CHMP taip pat apsvaustė 2:1, 4:1, 7:1 ir 8:1 veikliųjų medžiagų santykių bendras indikacijas ir koregavo ir suderino atitinkamas PCS teksto dalis:

- *Ūminis bakterinis sinusitas (tinkamai diagnozuotas)*
- *Ūminis vidurinės ausies uždegimas*
- *Lėtinio bronchito paūmėjimas (tinkamai diagnozuotas)*
- *Visuomenėje įgyta pneumonija*
- *Cistitas*
- *Pielonefritas*
- *Odos ir minkštųjų audinių infekcijos, ypač celiulitas, gyvūnų įkandimai, sunkūs dantų abscesai su plintančiu celiulitu.*
- *Kaulų ir sąnarių infekcijos, ypač osteomielitas*

14:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN ES TERAPINĖS INDIKACIJOS

Augmentin ES, pediatriinė suspensija, buvo sukurta naudojantis klinikiniais ŪVAU (ūminio vidurinės ausies uždegimo) klinikinį tyrimų duomenimis ir farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių duomenimis iš modelių su gyvūnais, siekiant užtikrinti penicilinui atsparių *S. pneumoniae* (PRSP) štamų, kurių MIK yra didesnis arba lygus 4 µg/mL, eradikaciją. Šis santykis atitinka medicininius poreikius, numatytus gydymo gairėse, kuriose rekomenduojama padidintos amoksicilino dozės kvėpavimo takų infekcijoms gydyti, ypač tose srityse, kur yra labai paplitę atsparių *S. pneumoniae* štamai, ypač PRSP. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė šiuo metu patvirtintų indikacijų sąrašą ir aptarė kvėpavimo takų infekcijas (KTI), ŪVAU, visuomenėje įgytą pneumoniją (VĮP), tonzilofaringitą ir sinusitą, odos ir minkštųjų audinių infekcijas (OIMAI) ir šlapimo takų infekcijas (ŠTI). Rinkodaros teisės turėtojas sutiko išbraukti indikaciją OIMAI ir tonzilofaringitą, lygiai kaip ir pradžioje siūlytą indikaciją ŠTI.

Augmentin ES (14:1) sukūrimas paremtas farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių duomenimis lygiai kaip ir klinikinio efektyvumo ir saugumo tyrimais, numatančiais skirti padidintą amoksicilino dozę du kartus per parą, išliekant tai pačiai klavulano rūgšties dozei kaip ir Augmentin 7:1 santykiu dozėje. Rinkodaros teisės turėtojas apsvairstė indikacijas, paremtas klinikiniais, farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių duomenimis ir publikacijomis, taigi, adekvačias šiam santykiui. CHMP pažymėjo, kad Augmentin ES buvo tirtas su vaikais, sergančiais persistuojančiu arba pasikartojančiu ūminiu vidurinės ausies uždegimu, kur buvo padidinti beta-laktamazę produkuojančių štamų arba sumažinto jautrumo penicilinui *S. pneumoniae* rizikos veiksniai. Dėl tokių vaistams atsparių sukėlėjų, VĮP gydymui gali būti tinkamos didelių dozių formuluotės. Tačiau, kadangi nebuvo pateikta dokumentų, patvirtinančių kitas indikacijas nei ŪVAU ir VĮP, likusios indikacijos turi būti išbrauktos. Rinkodaros teisės turėtojas informavo, kad III fazės programoje tirtas tik ŪVAU, o kitos indikacijos, įskaitant VĮP, ŪBS ir OIMAI buvo ekstrapoliuotos remiantis farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių principais, kadangi ŪVAU tyrimų rezultatai parodė, kad farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių koncepcija prognozuoja klinikines išėitis. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išplėstinius paaiškinimus, siekiant išlaikyti ūminio bakterinio sinusito (ŪBS) indikaciją.

CHMP padarė išvadas, kad dėl efektyvumo duomenų stokos, ŪVAU gydyme stebimas efektyvumas negali būti vertinamas kaip ŪBS gydymo efektyvumas. Dėl VĮP, nuspręsta, kad 14:1 santykis adekvačiai padengia PRSP. Kol nėra klinikinį duomenų dėl preparato efektyvumo skiriant VĮP sergantiems vaikams, patvirtinta galimybė ekstrapoliuoti iš turimos patirties su suaugusiais. taip pat nuspręsta, kad Augmentin turi būti ribojamas indikacijoms, kurių metu reikalingi abu komponentai. Kadangi Augmentin ES tirtas gydant penicilinui atsparių *S. pneumoniae* štamų sukeltą infekciją, palikta spręsti gydančiam gydymui ar šis santykis yra tinkamas gydyti infekcijoms, kurios sukeltos, arba galėtų būti sukeltos penicilinui atsparių *S. pneumoniae*. Santraukoje, su CHMP suderintoje PCS, pateikta tokia žodinė formuluotė:

„Augmentin indikuotinas mažiau nei 40 kg sveriantiems vaikams nuo 3 mėnesių amžiaus šioms penicilinui atsparaus Streptococcus pneumoniae sukeltoms arba galimai sukeltoms infekcijoms gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius):

- *Ūminis vidurinės ausies uždegimas*
- *Visuomenėje įgyta pneumonija.*“

16:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN SR TERAPINĖS INDIKACIJOS

Pradėjus vartoti du ir tris kartus per parą skiriamą Augmentin, ženkliai padidėjo kvėpavimo takų patogenų atsparumas penicilinui. Todėl nemažai indikacijų gairių, tokių kaip VĮP, ŪBS rekomendavo skirti didesnes amoksicilino dozes, siekiant užtikrinti atsparių štamų sukeltos infekcijos eradikavimą ir sumažinti jos plitimo potencialą. Augmentin SR buvo sukurtas atsižvelgiant į šį naują medicininį poreikį. Augmentin SR – farmakokinetiškai sustiprinta formulė, sukurta siekiant maksimalių

farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių ir efektyvesnės terapiją prieš sukėlėjus, kurių jautrumas amoksicilinui ir penicilinui mažesnis, ypač prieš *S. pneumoniae*. Tabletė turi vieną greito atpalaidavimo amoksicilino trihidratą (562,5 mg) ir klavulano rūgštis (62,5 mg) sluoksnį ir ilgo išskyrimo natrio amoksicilino (437,5 mg) sluoksnį. Klavulano rūgštis komponentų farmakokinetinės savybės yra tokios pačios kaip ir įprastinių Augmentin formulių. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė šiuo metu patvirtintų Augmentin SR indikacijų sąrašą ir išsamiai aptarė eilę indikacijų, taip pat farmakokinetines / farmakodinamines savybes, teiginių, kad *in vivo* duomenys patvirtina Augmentin SR efektyvumą prieš *S. pneumoniae*, kurių amoksicilino MIK yra 4–8 µg/mL, sukeltas infekcijas. Rinkodaros teisės turėtojas pripažino, kad III fazės tyrimų rezultatai patvirtina numatytą Augmentin SR efektyvumą klinikinio požiūriu ir pacitavo eilę gairių, patvirtinančių Augmentin SR vartojimą klinikinėje praktikoje.

CHMP pažymėjo, kad kuriant šio santykio preparatą laikytasi farmakokinetikos ir farmakodinamikos principų, tačiau tikroji farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių analizė klinikinėje duomenų bazėje atlikta nebuvo. Rinkodaros teisės turėtojas atsakė, kad Augmentin SR buvo sukurtas iki tol neįvykdytam medicininiam poreikiui (KTI, sukeltų penicilinui atsparių *S. pneumoniae*, kurių penicilino MIK ≥ 2 µg/ml) ir, kad į klinikinio vystymo programą įtraukti farmakokinetikos tyrimai sustiprintoms farmakodinaminėms savybėms įvertinti. Peržiūrėti duomenys rodo klinikinę SR formulės naudą, o tai sudaro mokslinį nacionalinių Augmentin SR rinkodaros teisių pagrindą. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išsamią raktinių tyrimų santrauką ir papildomus paaiškinimus bei duomenis, patvirtinančius VIP, ŪBS ir lėtinio bronchito paūmėjimo (LBP) indikacijas. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė išvadą, kad Augmentin SR parodė klinikinį ir bakteriologinį saugumą prieš jautrius ir atsparius kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjus, naudojant preparatą empiriškai. Preparatas vertintas kaip itin naudingas srityse, kur yra didelis amoksicilinui arba daugeliui vaistų atsparių *S. pneumoniae* štamų paplitimas ir atrinktiems pacientams (pvz., su *S. pneumoniae* štamais, kurių amoksicilino su arba be klavulano rūgštis MIK yra iki ir įskaitant 4 µg/mL)

CHMP pripažino mokslinį pagrindą ir teorinį farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių aptarimą prieš šios formuluotės kūrimą ir, kad ji išskirtinai numatyta PRSP sukeltas infekcijas. Indikacija visuomenėje įgyta pneumonija (VIP) yra palaikoma, tačiau ŪBS ir lėtinio bronchito paūmėjimų indikacijos, turi būti svarstomos toliau. Pažymėta, kad rekomenduojamas 16:1 formuluotės dozavimas yra 4 g amoksicilino ir 250 mg klavulano rūgštis per parą, dėl ko kraujo serume susidaro efektyvi preparato koncentracija net ir prieš PRSP. Taigi, 16:1 santykio formulė turėtų būti efektyvi visų indikacijų, kurioms esant kitos formuluotės yra efektyvios, atveju. Tačiau, klinikinio tyrimų duomenys dažniausiai apriboti duomenų apie pacientus, sergančius VIP bei lydinčiomis ligomis, taigi CHMP apribojo indikacijas VIP. Be to, Augmentin vartojimas turi būti ribojamas indikacijoms, kurių metu reikalingi abu komponentai. Kadangi Augmentin SR buvo sukurtas, kliniškai tirtas ir patvirtintas gydant PRSP, palikta spręsti gydančiam gydymui ar šios formuluotės yra tinkamos gydyti infekcijoms, kurios sukeltos, arba galėtų būti sukeltos penicilinui atsparių *S. pneumoniae*. Su CHMP suderintoje PCS pateikta tokia žodinė formuluotė:

„Augmentin indikuotinas suaugusiems ir vyresniems nei 16 metų amžiaus paaugliams, sergantiems visuomenėje įgyta pneumonija, kurią sukėlė, arba manoma, kad galėjo sukelti penicilinui atsparus Streptococcus pneumoniae, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

Būtina atsižvelgti į oficialias atitinkamo antibakterinių medžiagų vartojimo rekomendacijas“.

5:1 IR 10:1 SANTYKIO INTRAVENINIO AUGMENTIN TERAPINĖS INDIKACIJOS

Intraveninis Augmentin skirtas gydymui infekcijų, kurios gydomos parenterine terapija dėl infekcijos sunkumo arba kai pacientas netoleruoja geriamųjų preparatų. Sukurtos dvi intraveninio preparato formuluotės: 5:1 ir 10:1. Šios dvi formuluotės leidžia lanksčiai dozuoti amoksiciliną, skiriant atitinkamą klavulano rūgštis vienetų dozę. Rinkodaros teisės turėtojas atliko lyginamuosius ir nelyginamuosius klinikinio tyrimus saugumui ir veiksmingumui įvertinti ir sudarė tirtų indikacijų sąrašą. Tyrimai parodė, kad 1,2 g (1 000/200 mg; 5:1 santykio) du kartus per parą skiriamo vaisto

dozė paprastai buvo tinkama daugeliu atvejų, po intraveninio gydymo buvo skiriant geriamojo vaisto. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė daug duomenų, patvirtinančių Augmentin vartojimą intraveniniu būdu, įskaitant tyrimus ir straipsnių apžvalgas, patvirtinančius tiek intraveninio, tiek nuoseklaus intraveninio bei geriamo Augmentin terapijos veiksmingumą, skiriant preparato apatinių kvėpavimo takų infekcijai gydyti.

CHMP iš esmės sutiko su rinkodaros teisės turėtojo išvada, tačiau toliau svarstė AKTI, VKTI, ŠTI, ginekologinių infekcijų, OIMAI, kaulų ir sąnarių infekcijų ir chirurginių infekcijų profilaktikos indikacijų klausimus ir patvirtino šią į PCS įtrauktiną formuluotę:

- *Sunkios ausų, nosies ir gerklės infekcijos (tokios kaip mastoiditas, peritonzilinės infekcijos, epiglotitas ir sunkių sisteminių požymių ir simptomų lydimas sinusitas)*
- *Lėtinio bronchito paūmėjimas (tinkamai diagnozuotas)*
- *Visuomenėje įgyta pneumonija*
- *Cistitas*
- *Pielonefritas*
- *Odos ir minkštųjų audinių infekcijos, ypač celiulitas, gyvūnų įkandimai, sunkūs dantų abscesai su plintančiu celiulitu*
- *Kaulų ir sąnarių infekcijos, ypač osteomielitas*
- *Intraabdominalinės infekcijos*
- *Moterų genitalijų infekcijos.*

Profilaktikai infekcijų, susijusių su suaugusių pacientų chirurginėmis procedūromis, tokiomis kaip:

- *virškinimo trakto*
- *dubens ertmės*
- *galvos ir kaklo*
- *tulžies takų operacijos*

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Įvairaus amoksicilino ir klavulano rūgšties santykio Augmentin formuluotės leidžia gydančiam gydytojui parinkti reikiamą kiekvieno komponento dozę ir parinkti gydymą tabletėmis ar injekcijomis. Tikslas buvo išlaikyti pastovią klavulano rūgšties dozę kiekvienoje Augmentin dozėje, tačiau pateikti skirtingą amoksicilino kiekį, remiantis infekcijos sunkumu, infekcijos vieta (taigi ir atsižvelgiant į tikėtiną sukėlėją) ir vietines sukėlėjų jautrumo amoksicilinui ir klavulano rūgščiai ypatybes. Siekiant pateikti visoms šalims suderintas dozavimo rekomendacijas siūloma standartinė ir padidinta dozė kiekvienai formuluotei tiek suaugusiems, tiek vaikams. Kai kurioms indikacijoms ir srityse, kuriose didesnis atsparių mikroorganizmų paplitimas gali būti reikalinga didesnė dozė, net jei infekcija nėra vertinama kaip „sunki“. Taigi, pasprendžiant atitinkamą amoksicilino paros dozę skirtingo sunkumo infekcijoms, rekomendacijose yra tam tikrų dalinių sutapimų, leidžiančių gydytojui parinkti tinkamiausią dozę kiekvieno paciento poreikiams (įskaitant paciento amžių, svorį ir inkstų funkciją). Pediatriinės rekomendacijos buvo suderintos remiantis svoriu labiau nei amžiumi su viena išimtimi dėl minimalaus amžiaus limito labai jauniems pacientams. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija yra pakenkta, taip pat buvo supaprastintos ir suderintos.

Įtraukti teiginiai dėl formuluočių, kurių sudėtyje yra 125 mg klavulano rūgšties vienoje dozėje, pažymintys, kad jeigu reikia skirti didesnes amoksicilino dozes, rekomenduojama parinkti kito santykio Augmentin, kad būtų išvengta pernelyg didelių klavulano rūgšties paros dozių. Visi konkrečiam Augmentin santykiui būdingi argumentai pateikti toliau.

2:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Šio santykio nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 6 metų amžiaus vaikams. Suaugusiems rekomenduojama skirti didesnes dozes esant sunkioms infekcijoms, įskaitant lėtines ir recidyvuojančias ŠTI ir AKTI. Vaikams rekomenduojama skirti didesnes dozes esant tokioms infekcijoms kaip vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, ŠTI ir AKTI. CHMP sutiko su rekomendacijomis dėl dozavimo vaikams pagal svorį taip pat kaip ir skirtingo dozavimo poreikiu, atsižvelgiant į „dozavimo pasirinkimą, atsižvelgiant į vyraujančią atsparumo laipsnį ir tokius veiksnius kaip infekcijos sunkumas“. Kaip bebūtų, remiantis naujausių tyrimų rezultatais, CHMP įtraukė teiginį, kad mažesnės dozės (2:1 ir 4:1) netinkamos skirti esant didelei rizikai, kad tikėtinas sukėlėjas yra mažesnio jautrumo ar atsparus beta-laktaminėms medžiagoms ir nekeičia jautrumo beta-laktamazei inhibuojant klavulano rūgštimi. Skyrius apie paros dozės skyrimą buvo peržiūrėtas, patobulintas jo skaitomumas. Dozavimo tekstas buvo peržiūrėtas, pateikiant dozavimo gaires Augmentin suspensijos vartojimui vyresniems nei 6 metų amžiaus vaikams, sveriantiems mažiau nei 40 kg. CHMP taip pat diferencijavo tarp 2:1 santykio tablečių (ir tirpių tablečių) ir miltukų geriamai suspensijai ruošti. Mažiausias limitas vartoti tabletes yra 40 kg kūno masė (remiantis mažiausia doze, kuri yra 250/125 mg du kartus per parą), kai mažiausias amžiaus limitas yra 6 metai amžiaus, remiantis šiuo metu patvirtinta 2:1 formuluote.

4:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Klinikinių duomenų apie dozavimą didesnėmis nei 40/10 mg/kg/parą dozėm vyresniems nei 2 metų amžiaus vaikams, nėra. Suaugusiems rekomenduojama skirti didesnes dozes esant sunkioms infekcijoms, įskaitant lėtines ir recidyvuojančias šlapimo takų infekcijas ir apatinių kvėpavimo takų infekcijas. Vaikams rekomenduojama skirti didesnes dozes esant tokioms infekcijoms kaip vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir šlapimo takų infekcijos. Iš esmės, CHMP sutiko su dozavimo rekomendacijomis vaikams pagal jų svorį taip pat kaip ir skirtingo dozavimo poreikiu, atsižvelgiant į „dozavimo pasirinkimą, atsižvelgiant į vyraujančią atsparumo laipsnį ir (kai kuriose valstybėse narėse) tokius veiksnius kaip infekcijos sunkumas“. Kaip bebūtų, remiantis naujausių tyrimų rezultatais, CHMP įtraukė teiginį, kad mažesnės dozės (2:1 ir 4:1) netinkamos skirti esant didelei rizikai, kad tikėtinas sukėlėjas yra mažesnio jautrumo ar atsparus beta-laktaminėms medžiagoms ir nekeičia jautrumo beta-laktamazei inhibuojant klavulano rūgštimi. Skyrius apie paros dozės skyrimą buvo peržiūrėtas, patobulintas jo skaitomumas.

7:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Klinikinių duomenų apie dozavimą didesnėmis nei 45/6,4 mg/kg/parą dozėm vyresniems nei 2 metų amžiaus vaikams, nėra ir dėl to dozavimo rekomendacijos šiai populiacijai negali būti pateiktos. Suaugusiems rekomenduojama skirti didesnes dozes esant sunkioms infekcijoms, įskaitant lėtines ir recidyvuojančias šlapimo takų infekcijas ir apatinių kvėpavimo takų infekcijas. Vaikams rekomenduojama skirti didesnes dozes esant tokioms infekcijoms kaip vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir šlapimo takų infekcijos. Iš esmės, CHMP sutiko ir įtraukė teiginį, atspindintį valdymą, pateikiamą remiantis farmakokinetinėmis / farmakodinaminėmis savybėmis ir atsparumu Europoje paplitimu.

Tekstas apie paros dozės skyrimą buvo peržiūrėtas, patobulintas jo skaitomumas. Turimi duomenys, palaikantys skyrimą du ir tris kartus per parą buvo apsvarstyti ir standartinei gydymo schemai pasirinktas dozavimas du kartus per parą, tuomet kai dozavimas tris kartus per parą buvo vertintas kaip didesnės dozės galimybė, ypač gydant tokias infekcijas kaip vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir šlapimo takų infekcijos, leidžiančios gydymą skiriančiam gydymui pasirinkti labiausiai tinkančią gydymo schemą, atsižvelgiant į klinikinius ir vietinius / regioninius veiksnius.

8:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Klinikinių duomenų apie preparato vartojimą jaunesniems nei 1 mėnesio amžiaus vaikams, nėra. Taigi, dozavimo rekomendacijos šioje populiacijoje negali būti pateiktos. Suaugusiems rekomenduojama skirti didesnes dozes esant sunkioms infekcijoms, įskaitant lėtines ir recidyvuojančias šlapimo takų infekcijas ir apatinių kvėpavimo takų infekcijas. 1 mėnesio amžiaus ir vyresniems vaikams, didesnės dozės skyrimas rekomenduojamas esant sunkesnio laipsnio infekcijoms. CHMP rekomendavo išbraukti rekomendaciją dvigubinti 2:1 ir 4:1 santykio dozes užuot pasirinkus didesnio amoksicilino ir klavulano rūgšties santykio formuluotes, tokias kaip 7:1 ir 8:1.

Duomenų apie tinkamą maksimalią paros klavulano rūgšties dozę trūksta. 375 mg paros dozė vertinama kaip pakankamai slopinanti jautrias beta-laktamazes, siūlomas teiginys vertinamas kaip geriau atspindintis situaciją nei maksimalios paros dozės pateikimas. CHMP sutiko, kadangi standartinė paros klavulano rūgšties dozė turi būti išpildoma visoms formuluotėms, kurių vienoje dozėje yra 125 mg klavulano rūgšties. Standartinės paros dozės nederėtų viršyti, kadangi maksimali paros dozė susijusi su Augmentin vartojimo saugumu. Standartinė dozė yra tris kartus per parą ir CHMP apribojo mažesnę dozę gydant OIMAI ir nesunkų sinusitą.

14:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN ES DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Augmentin 14:1 santykis buvo sukurtas specifiniam vartojimui vaikų populiacijoje (esant mažesnei nei 40 kg kūno masei), kur reikalingos didesnės amoksicilino koncentracijos, tačiau klavulano rūgšties dozė turi išlikti tokia pati. Augmentin ES dozavimo rekomendacijos paremtos klinikiniais saugumo ir efektyvumo tyrimų duomenimis su ŪVAU. Augmentin ES suspensiją rekomenduojama skirti 90/6,4 mg/kg/parą doze, padalinus dozę į dvi dalis ir skiriant jas 12 valandų intervalu 10 dienų. Klinikinių duomenų apie amoksicilino ir klavulano rūgšties vartojimą jaunesniems nei 3 mėnesių amžiaus vaikams, nėra.

16:1 SANTYKIO GERIAMOJO AUGMENTIN SR DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Augmentin 16:1 santykio formuluotė buvo sukurta ir tirta esant specifinėms indikacijoms su suaugusiais ir vyresniais nei 16 metų amžiaus paaugliais, kuomet gydymui reikalingos didesnės amoksicilino ir klavulano rūgšties koncentracijos. Augmentin SR dozavimo rekomendacijos paremtos išplėstiniais klinikiniais saugumo ir efektyvumo tyrimų duomenimis. Augmentin SR yra svarbus valdant infekcijas, ypač tose šalyse ir vietovėse, kur yra didelis *S. pneumoniae* atsparumo laipsnis. Rinkodaros teisės turėtojas aptarė dozavimo schemas ir pažymėjo, kad bakterinės beta laktamazės inhibicijos mechanizmas klavulano rūgštimi skiriasi nuo amoksicilino: kadangi amoksicilinas pasižymi stipriu baktericidiniu poveikiu ir veikia surišant vieną ar daugiau peniciliną surišančių baltymų (PSB), dalyvaujančių ląstelės sienelės sintezėje, klavulano rūgštis yra konkurencinis negrįžtamas tam tikrų intraląstelių beta-laktamazių inhibitorius ir sulauko šiuos fermentus nuo amoksicilino inaktyvavimo. Taigi, efektyvi beta-laktamazę produkuojančių organizmų eradikacija amoksicilino ir klavulano rūgšties deriniu priklauso nuo pradinės beta-laktamazės inhibicijos efektyvumo klavulano rūgštimi. Be to, post-beta-laktamazės inhibitoriaus efektas (PLIE) užtikrina tolimesnio teiginio, kad inhibicinis klavulano rūgšties poveikis prieš beta-laktamazes išlieka ženklus, kol ji neišnyksta iš serumo, patvirtinimą. Klinikiniai VIP ir LBP tyrimai patvirtina Augmentin SR efektyvumą gydant infekcijas, kurias sukėlė beta-laktamazę produkuojančios *H. influenzae* ir *M. catarrhalis*. Rinkodaros teisės turėtojas įvertino, kad turimi duomenys patvirtina, kad Augmentin SR turi pakankamą klavulano rūgšties dozę, kad užtikrintų visišką apsaugą nuo *H. influenzae* ir *M. catarrhalis* beta-laktamazės. CHMP sutiko, kad 125 mg klavulano rūgšties dozė, skiriama du kartus per parą, vertinama kaip atitinkama *H. influenzae* ir *M. catarrhalis* beta-laktamazei inhibuoti.

5:1 SANTYKIO INTRAVENINIO AUGMENTIN DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Augmentin IV chirurginės infekcijos profilaktikos tikslas užtikrinti paciento apsaugą esant padidintai infekcijos rizikai. Aiškūs klinikiniai infekcijos požymiai operacijos metu reikalauja normalaus intraveninio arba geriamo antibiotikų terapijos kurso po operacijos. CHMP sutiko pašalinti vieno amoksicilino skyrimą 5:1 santykiu, kadangi 10:1 formuluotė užtikrina tinkamą alternatyvą.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė, kad skyrimas iki trijų kartų per parą (kas 8 val.) numatytas kai kuriose valstybėse narėse, priklausomai nuo infekcijos pobūdžio ir chirurginės procedūros. CHMP nesutiko, kadangi ribojimas skirti iki trijų kartų per parą paremtas maksimalia klavulano rūgšties doze, kuri neturi būti viršijama nesant aiškių mokslinių įrodymų.

5:1 formuluotės skyrimas 12 valandų intervalu infekcijų gydymui buvo peržiūrėtas, didžioji dauguma klinikinių tyrimų nustatė skyrimo schemą tris kartus per parą. Be to, skiriant 5:1 formuluotę du kartus per parą suaugusiems (≥ 40 kg) neužtikrina atitinkamų farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių ir farmakokinetiniai 1,2 g intraveninės dozės parametrai nėra nustatyti. Kaip bebūtų, 1,1 g amoksicilino ir klavulano rūgšties, skiriamos intraveniniu būdu tris kartus per parą, T>MIK dozavimo intervalui buvo 40 %, esant patogenams, kurių MIK yra iki 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ skyrimo schema du kartus per parą galimai neužtikrins tokių farmakokinetinių / farmakodinaminių savybių, kokių reikia patogenams su aukštesniu MIK eradikuoti. Patogenai su aukštesniu MIK labiau tikėtini pacientams, sergantiems sunkesne infekcija ir skiriant preparatą du kartus per parą gali būti gautos blogesnės gydymo išeitys. Galiausiai, 5:1 santykio preparato skyrimas vaikams buvo peržiūrėtas, kadangi jiems nerekomenduojama skirti keturių didesnių nei 5 mg/kg klavulano rūgšties dozių ir 4.2 skyriuje jau yra tekstas, palaikantis skirtingo stiprumo preparato skyrimą tais atvejais, kai reikia didesnės amoksicilino dozės.

10:1 SANTYKIO INTRAVENINIO AUGMENTIN DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

Augmentin IV chirurginės infekcijos profilaktikos tikslas užtikrinti paciento apsaugą esant padidintai infekcijos rizikai. Aiškūs klinikiniai infekcijos požymiai operacijos metu reikalauja normalaus intraveninio arba geriamo antibiotikų terapijos kurso po operacijos. Remiantis argumentais dėl papildomo amoksicilino 5:1 skyrimo pašalinimo, buvo papildyta informacija dėl klavulano rūgšties dozės didinimo. Peržiūrėtas skyrimo dažnis, kadangi jis neturėtų viršyti trijų kartų per parą (kas 8 valandas), remiantis maksimalia klavulano rūgšties doze, kuri neturi būti viršijama nesant aiškių mokslinių įrodymų, kartu su ankstesniu aptarimu dėl dozavimo kas 12 valandų, CHMP atitinkamai pakeitė dozavimo rekomendacijas IV preparato formuluotei santykiu 10:1.

PERĖJIMAS VARTOTI GERIAMĄ PREPARATĄ

CHMP sutiko su rinkodaros teisės turėtojo siūlymu įtraukti žodinę formuluotę į PCS dėl skirtingų Augmentin formuluočių, remiantis galimybe pereiti nuo IV preparato vartojimo prie geriamojo preparato vartojimo esant eilei indikacijų. Tačiau buvo išreikšta nuomonė, kad perėjimas vartoti geriamąjį preparatą neturėtų būti ribojamas indikacijų ir gali būti pasirinkimo galimybė esant visoms indikacijoms. Be to, perėjimas vartoti Augmentin 14:1 (ES) ir 16:1 (SR) nuo IV į geriamąjį preparatą, nuspręsta, kad tai yra naudinga galimybė esant PRSP infekcijai arba įtariant šia infekciją tuomet, kai reikalinga tęsti gydymą Augmentin. Taigi, visoms IV Augmentin formuluotėms CHMP patvirtino tokią žodinę formuluotę:

„Gydymą Augmentin galima pradėti intraveniniu preparatu ir tęsti atitinkama geriamąja preparato doze, kuri laikoma tinkama konkrečiam pacientui“.

DOZAVIMAS TAM TIKRŲ PACIENTŲ POPULIACIJOJE

Esant inkstų funkcijos nepakankamumui, publikuotoje literatūroje inkstų funkcijos nepakankamumu sergančių pacientų vartojamo amoksicilino ir klavulano rūgšties farmakokinetinių savybių tema nurodoma, kad sumažėja abiejų vaistų inkstų klirensas ir kad silpnėjanti inkstų funkcija turi didesnę poveikį amoksicilino klirensui nei klavulano rūgšties klirensui. Rinkodaros teisės turėtojas mano, kad sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (<30 L/min) sergančių pacientų gydymui 7:1 ir 8:1 bei 10:1 santykių intraveniniu preparatu, duomenų, reikalingų dozavimo rekomendacijoms pagrįsti nepakanka. Nepaisant to, rekomenduojama vartoti 4:1 santykiu, kur terapiniai klavulaninės rūgšties lygiai šiais

atvejais nurodyti literatūroje. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat patvirtino, kad 4:1 formulotės dozavimas pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu plačiai rekomenduojamas ES šalyse. Esant kepenų funkcijos nepakankamumui, duomenų, reikalingų preparato dozavimo rekomendacijoms pateikti, stokojama, gydytojai perspėjami dozuoti preparatą atsargiai ir reguliariai stebėti kepenų funkcijos rodiklius. Tekstas įtrauktas į 4.4 skyrių visoms formulotėms atkartojant, kad Augmentin pacientams su pakenkta kepenų funkcija turėtų būti vartojamas atsargiai.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Kontraindikacijų skyriuje apibrėžiamos tos aplinkybės, kurioms esant vaistas pacientui saugumo sumetimais neturėtų būti skiriamas. Aptartos kontraindikacijos taikomos visoms Augmentin formulotėms. Ypač aptariamose kontraindikacijos, susijusios su mononukleoze, sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu arba kepenų nepakankamumu dėl aspartamo buvimo geriamojoje suspensijoje ir padidėjusio jautrumo amoksicilinui, klavulano rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. CHMP visų beta-laktamų kontraindikaciją laikė netinkama ir nereikalingai ribojančia, galimai atmetančia galimybę beta-laktamus skirti pacientams, kurie galėtų juos saugiai vartoti. Šiuo klausimu suderintose PCS pateikiami tokie teiginiai:

„Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, bet kuriam penicilinui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Sunkios tiesioginės padidėjusio jautrumo reakcijos į kitą beta-laktaminį preparatą (pvz., cefalosporiną, karbapenemą ar monobaktamą) pasireiškimas praeityje (pvz., anafilaksija).

Susirgimas gelta / kepenų funkcijos sutrikimas dėl amoksicilino ir klavulano rūgšties vartojimo praeityje (žr. 4.8 skyrių).“

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Šiame skyriuje pateikiama išsami informacija dėl tam tikromis ligomis sergančių pacientų ir tam tikrų pacientų, kuriems Augmentin turėtų būti skiriamas atsargiai. Visoms Augmentin formulotėms taikomi tie patys specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, išskyrus eilę specifinių formuluočių, tokių kaip IV formulotės, kuomet Augmentin sudėtyje yra natrio ir kalio. Duomenys dėl inkstų funkcijos nepakankamumo, kristalurijos ir grybelinės infekcijos išvešėjimo bei ūminės generalizuotos egzanteminės pustuliozės (ŪGEP) buvo peržiūrėti ir pateikti siūlymai dėl suderintos žodinės formulotės. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat peržiūrėjo papildomus kai kurių valstybių narių PCS esančius teiginius. Didžioji dalis teiginių jau buvo pateikti pasiūlytame suderintame tekste arba stokojo įrodymų. Aptarti teiginiai, susiję su vyresnio amžiaus žmonių (>60 metų amžiaus) gydymu, galimu amoksicilino poveikiu gliukozės tyrimui, gliukozės-galaktozės malabsorbcija ir gydymo metu stebimi klaidingai teigiami *Platelia Aspergillus* antigeno testo rezultatai. Santraukoje CHMP koregavo ir patvirtino suderintą žodžių junginys, kuris įtraukiamas į suderintas PCS.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos taikomos visoms Augmentin formulotėms. Amoksicilinas, kaip ir kiti beta-laktaminiai antibiotikai, didžiąja dalimi šalinami per inkstus ir nemetabolizuojami CYP450 fermentų; klavulano rūgštis iš dalies metabolizuojama kepenyse ir didžiąja dalimi išskiriama nepakitusi su šlapimu. Todėl, metabolinė vaistų sąveika, turinti įtakos kurio nors komponento kiekiui tokiu mastu, kad būtų kliniškai reikšminga, yra neįtikima. CHMP atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo pateiktą detalią literatūros paiešką ir galimų duomenų analizes ir sutiko su tekstu dėl geriamų antikoagulantų, tačiau pareikalavo rinkodaros teisės turėtojo įtraukti teiginį apie sąveiką su metotreksatu. CHMP sutiko, kad tekstas yra aiškiai parodantis, kad probenecido ir Augmentin vartojimas kartu nerekomenduojamas. Mokslinis pagrindas įtraukti teiginį dėl sąveikos su geriamais kontraceptikais buvo įvertintas, tačiau įrodymų dėl Augmentin ir geriamų kontraceptikų sąveikos stokojama.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Sąveikos taikomos visoms Augmentin formuluotėms. CHMP išnagrinėjo išsamią patvirtintų tekstų analizę ir santraukoje pateikiamą žodinę formuluotę. CHMP nusprendė, kad nėštumo metu derėtų vengti vartoti Augmentin, nebent gydytojo manymu tai yra būtina ir, kad žindymo laikotarpiu amoksicilino ir klavulano rūgštis turi būti vartojama tik gydytojui įvertinus galima naudoti ir žalos santykį. CHMP patvirtino suderintą žodžių junginį, kuris įtraukiamas į suderintas PCS.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CHMP numatė, kad nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti esant visoms Augmentin santykio formuluotėms ir įtraukė rekomendacijas į suderintą PCS.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Pastaraisiais metais rinkodaros teisės turėtojas ėmė aktyviai stebėti saugumo signalus: jis visuomet analizuoja atskirus svarbius atvejus, peržiūri visus šalutinio poveikio duomenis atlikdamas neproporcingumo analizę ir apžvelgia naujai paskelbtą medicininę literatūrą. CHMP pareikalavo dažnio duomenis vartoti pagal PSC gairių rekomendacijas ir rekomendavo pateikti dažnio aprašymo įvadą. Žodžiais dažniai turi būti nurodyti, kaip nurodyta atnaujintuose QRD šablonuose. Jie taip pat turi būti pateikti lentelėje. CHMP priėmė suderintą šio skyriaus tekstą.

4.9 skyrius. Perdozavimas

CHMP rekomendavo į PCS įtraukti sekančią informaciją:

„Perdozavimo simptomai ir požymiai

Gali pasireikšti akivaizdūs virškinamojo trakto simptomai ir skysčių bei elektrolitų pusiausvyros sutrikimai. Būta su amoksicilinu susijusių kristalurijos, sukėlusios inkstų funkcijos sutrikimą, atveju (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, arba vartojantiems dideles preparato dozes, gali pasireikšti traukuliai.

Pranešta, kad amoksicilinas turi polinkį nusėsti šlapimo pūslės kateteriuose, ypač po didelių dozių skyrimo intraveniniu būdu, todėl būtina nuolat tikrinti tokių kateterių praeinamumą (žr. 4.4 skyrių).

Intoksikacijos gydymas

Virškinimo trakto simptomai gali būti gydomi simptomiškai, atsižvelgiant į vandens ir elektrolitų pusiausvyrą.

Amoksicilinas / klavulano rūgštis gali būti pašalinta iš kraujotakos atlikus hemodializę.“

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Tai ypač svarbus antibakterinių preparatų skyrius. Rinkodaros teisės turėtojas atnaujino PCS, atsižvelgdamas į CHMP antibakterinių preparatų kūrimo gaires. Pateikti pasiūlymai dėl visų poskyrių („Veikimo mechanizmas“ ir „Atsparumo mechanizmas“, „Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis“ ir „Ribinės vertės“). EUCAST ribinės vertės turi būti naudojamos lygiai taip, kaip nurodo EUCAST. Visų preparato formų patogenų sąrašai taip pat buvo apriboti patogenais, kurie yra reikšmingi suderintoms indikacijoms. Siekdamas nurodyti, kad Augmentin ES (14:1) ir SR (16:1)

dozės gali būti vartojamos mažesnio jautrumo penicilinui *S. pneumoniae* infekcijai gydyti, pagal patvirtintas indikacijas, CHMP suformulavo tokį sakinį:

„Šios formos amoksicilinas su klavulano rūgštimi tinkamas penicilinui atsparios *Streptococcus pneumoniae* infekcijai gydyti tik pagal patvirtintas indikacijas (žr. 4.1 skyrių).“

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Rinkodaros teisės turėtojas aptarė visų Augmentin formų, sugrupuotų pagal jų atitinkamas dozes, farmakokinetikos duomenis. Duomenys sudaro atitinkamų skyrių, pateiktose suderintose PCS, pagrindą, taip pat pateikta amoksicilino ir klavulano rūgšties (atskirai ir derinyje) ADME savybių santrauka. CHMP sutiko su rinkodaros teisės turėtojo pateiktais duomenimis. Santraukoje CHMP koregavo ir patvirtino suderintą žodžių junginys, kuris įtraukiamas į suderintas PCS.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

CHMP atsižvelgė į rinkodaros teisės turėtojo pateiktus įvairius galimus šio skyriaus duomenis ir jų santrauką ir patvirtino koreguotą ir suderintą tekstą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

1, 2, ir 3 skyrius turi būti baigti rengti šalyse. Taip pat, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 ir 6.5 skyriai turi būti baigti rengti šalyse. 6.6 skyrius – nėra „Specialių reikalavimų“ atliekų tvarkymui.

PAKUOTĖS LAPELIS IR BANDYMAI SU VARTOTOJAIS

Pasiūlytus tiesiogiai su pacientais susijusius PCS pakeitimus atspindėjo ir pakuotės lapeliai. Taip pat atlikta nuodugni preparato informacijos kokybės patikra ir atitinkamai pakeistas pakuotės lapelio tekstas. Išbandyta ir patvirtinta galimybė perlaužti Augmentin SR tabletes, kad jas nuryti būtų lengviau. Pakuotės lapelio aiškumas patikrintas išsamiuose ir plačiuose bandymuose su vartotojais. CHMP nusprendė, kad pateiktos testų aiškumo vertinimo ataskaitos ir periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų apibendrinimas (angl. *bridging reports*) yra priimtini.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKEITIMŲ PAGRINDIMAS

Kadangi

- peržiūros tikslas buvo suderinti preparato charakteristikų santraukas, ženklšinimą ir pakuotės lapelius;
- Komitetas, remdamasis pateiktais dokumentais ir savo mokslinė diskusija, įvertino rinkodaros teisių turėtojų pateiktas preparato charakteristikų santraukas, ženklšinimą ir pakuotės lapelius;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Augmentin ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą), kurių charakteristikų santrauka, ženklšinimas ir pakuotės lapelis nurodyti III priede, rinkodaros teises.