

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET U RAĠUNIJIET XJENTIFIĊI GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJI
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TAT-TIKKETTA U TAL-FULETT TA'
TAGHRIF IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' AUGMENTIN U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA ANNESS I)

Augmentin huwa prodott ta' kombinazzjoni antibatterjali li huwa stabbilit sewwa u użat hafna u huwa magħmul mill-antibijotiku semi-sintetiku amoxicillin (bħala amoxicillin trihydrate) u mill-inibitur β -lactamase clavulanic acid (bħala l-melħ tal-potassju). Amoxicillin/clavulanic acid gie żviluppat oriġinarjament b'rispons għall-htieġa ta' antibijotiku orali bi spettru wiesa' li jkopri l-patoġeni li jipproduċu β -lactamase. Il-formulazzjonijiet orali ta' Augmentin ilhom disponibbli madwar id-dinja kollha sa mill-1981 u l-formulazzjoni għal ġol-vini ilha disponibbli mill-1984. Matul is-snin il-proporzjon ta' amoxicillin meta mqabbel ma' clavulanic acid tvarja sabiex jirrifletti l-htieġijiet ta' preskrizzjoni, biex titjeb il-konvenjenza tad-doża, u bħala reazzjoni għar-rakkomandazzjonijiet għat-trattament ta' infezzjonijiet aktar qawwija jew dawk ikkawżati minn organiżmi rezistenti. Amoxicillin jahdem billi jinibixxi l-enzim transpeptidase li huwa responsabbli għar-rabta inkroċjata ta' peptidoglycan fil-ħajt taċ-ċelloli batterjali, b'hekk il-ħajt taċ-ċellola jsir aktar dgħajjed u jġieghel liċ-ċellula tintnefah u tinfaqa'. Minhabba li amoxicillin huwa idrolizzat malajr bi β -lactamase, Augmentin fih ukoll l-inibitur β -lactamase, clavulanic acid, li jipproteġi lil amoxicillin mid-degredazzjoni u jestendi l-ispettru antibatterjali tiegħu għal hafna batterji li normalment jirreżistu lill-penicillini u lill-ċefalosporini.

Firxa wiesgħa ta' preżentazzjonijiet differenti ta' Augmentin bi proporzjon li qieghed jżied ta' amoxicillin meta mqabbel ma' clavulanic acid hija approvata għall-użu orali (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 and 16:1) u parenterali (5:1 u 10:1) fl-adulti u fit-tfal. L-approvazzjonijiet kollha tal-UE inkisbu permezz ta' reġistrazzjoni Nazzjonali; u dan wassal għal għadd ta' differenzi fil-PI, b'mod partikolari fis-sezzjonijiet tal-Indikazzjoni u tal-Požoloġija u għalhekk ingħata bidu għal referenza sabiex jissolvew id-diverġenzi fost l-SPCs li huma awtorizzati fuq livell nazzjonali u għalhekk sabiex jiġu armonizzati l-SPCs madwar l-UE kollha. Il-MAH iddiskuta u vvaluta għadd ta' indikazzjonijiet fid-dawl tal-Folji ta' Dejta Globali tal-MAH (Global Data Sheets - GDS), dejta ppubblikata, litteratura, studji rilevanti u Prattika klinika attwali. Il-valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji għas-serje ta' formulazzjonijiet approvati fi Stati Membri differenti saret b'referenza għat-tendenzi ta' rezistenza ezistenti f'dawk l-Istati Membri fejn il-prodott qieghed jiġi kkummerċjalizzat. Il-valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji li saret mill-CHMP ma indirizzatx l-użu ta' dawn il-prodotti fi swieq oħrajn, fejn jistgħu japplikaw tendenzi ta' rezistenza differenti.

Il-MAH ipprova ġustifikazzjonijiet għall-formulazzjonijiet varji raggruppati skont il-proporzjonijiet ta' amoxicillin/clavulanic acid, irrispettivament mill-qawwiet u l-għamliet farmaċewtiċi fi ħdan kull wiehed minn dawk il-gruppi ta' proporzjonijiet. Għas-sezzjonijiet 4.1 u 4.2 tal-SPC, it-test propost għal formulazzjonijiet bl-istess proporzjon ta' amoxicillin/clavulanic acid huwa diskuss f'ordni ta' sekwenza, mill-proporzjon l-aktar baxx 2:1, għall-ogħla proporzjon orali 16:1 sal-proporzjon għal ġol-vini (IV) 10:1. Għal sezzjonijiet oħra tal-SPC u l-PL, it-test propost huwa applikabbli għall-formulazzjonijiet kollha, irrispettivament mill-proporzjon, hliet meta dan jiġi ddikjarat b'mod ċar. Matul l-evalwazzjoni, ġew identifikati kwistjonijiet pendenti, li għandhom jiġu indirizzati mill-MAH.

2.1 Evalwazzjoni kritika

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Qabel l-armonizzazzjoni, fil-bidu tal-proċedura, l-indikazzjonijiet għall-proporzjonijiet varji ġew rappruppati kif ġej:

- Preżentazzjonijiet orali ta' proporzjon iktar baxx (2:1, 4:1, u 7:1), awtorizzati b'mod wiesa' għall-istess sett ta' indikazzjonijiet.
- Żewġ proporzjonijiet għal ġol-vina (5:1 u 10:1), awtorizzati għall-istess sett ta' indikazzjonijiet.

- Augmentin ES (Qawwa Mizjuda) u Rilaxx Sostnut (Sustained Release - SR), żviluppata sabieqx jissoddisfaw htigijiet kliniċi speċifiċi relatati mal-okkorrenza ta' patoġeni reżistenti. Dan is-sett ta' indikazzjonijiet huwa differenti minn dak tal-formulazzjonijiet ta' proporzjon aktar baxx.
- Il-formulazzjonijiet ta' proporzjon 8:1, għal użu ġenerali fil-popolazzjoni bi kliwi normali, li huma approvati fi Franza biss, u assoċjati mas-sett ta' indikazzjonijiet tagħhom stess.

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIĊI KOMUNI F'BOSTA PROPORZJONIJIET TA' AUGMENTIN:

Tonsillite

Il-MAH irrikonoxxa li Augmentin mhuwiex l-ewwel għażla ta' mediċina għall-kura tat-tonsillite streptokokkali akuta, madankollu huwa rrakkomandat bħala alternattiva possibbli għall-kura ta' pazjenti li jkollhom episodji rikorrenti multipli ta' tonsillite streptokokkali għax intwera li Augmentin jipproduċi proporzjonijiet għoljin ta' qerda ta' streptokokki min-nasofaringi. Għalhekk, il-MAH ikkunsidra li Augmentin huwa kura effikaċi għat-tonsillite rikorrenti, għax huwa effettiv u jintuża hafna għall-infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju b'mod ġenerali, u huwa attiv kontra kokki u anerobi Gram-pożittivi u Gram-negattivi ukoll. Barra minn hekk, clavulanic acid jipproteġi lil amoxicillin mill-inattivazzjoni f'kazijiet fejn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu polimikrobijali jew meta non-patoġeni li jipproduċu β -lactamase jistgħu jkunu preżenti. Il-CHMP innota li t-tonsillite/faringite u s-sinuzite mhux ikkumplikata ta' spiss għandhom oriġini virali, u meta jkunu kkawżati minn batterji, il-patoġenu l-aktar komuni huwa *S. pyogenes*, li dejjem huwa suxxettibbli għal penicillina, li għandu jiġi kkurat b'amoxicillin waħdu jew b'penicillina. Il-kura tat-tonsillite rikorrenti b'Augmentin hija bbażata fuq s-suppożizzjoni li betalactamases ta' batterji oħrajn fil-kavità orali jarmu l-betalactamse tagħhom fl-ambjent u b'hekk jinattivaw penicillini mhux protetti. Il-CHMP qabel li l-evidenza disponibbli għal din l-indikazzjoni mhijiex biżżejjed sakemm ma tkunx appoġġata minn dejta klinika u hassar din l-indikazzjoni għall-formulazzjonijiet kollha.

Septikamija

Il-CHMP talab l-irtirar tal-indikazzjoni ta' septikamija b'mod ġenerali, għax l-iffokar ta' septikamija għandu jiġi ttrattat biżżejjed u għalhekk din l-indikazzjoni mhijiex aċċettabbli. Il-MAH qabel mal-irtirar tal-indikazzjoni ta' septikamija mill-formulazzjonijiet orali u parenterali kollha tal-SPCs.

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIĊI KOMUNI GĦAL PROPORZJON TA' AUGMENTIN 2:1, 4:1, 7:1 U 8:1 RATIO (ORALI)

Il-MAH ippropona l-istess indikazzjonijiet għall-proporzjonijiet 2:1, 4:1, 7:1 u 8:1 u dawn huma diskussi b'mod komuni. L-ekwivalenza tar-reġimi ta' dożaġġ differenti giet ikkonfermata bi provi kliniċi fuq bażi każwali f'adulti f'bosta infezzjonijiet li jittiehdu mill-komunità u fil-pedjatrika.

Infezzjonijiet fl-apparat Ġenito-Urinarju

Il-CHMP ikkonkluda li din l-indikazzjoni ġenerali mhijiex aċċettabbli għaliex attwalment, la amoxicillin/clavulanic acid u lanqas amoxicillin m'huma indikati għat-trattament ta' mard ikkawżat minn *N. gonorrhoeae*. Wara valutazzjoni tar-risposti tal-MAH, il-CHMP qabel li Augmentin huwa mediċina xierqa għall-indikazzjonijiet iddikjarati ta' ċistite u pjelonefrite. Għalkemm bosta patoġeni li huma importanti għall-infezzjonijiet tal-apparat urinarju juru proporzjonijiet ta' reżistenza ta' > 10% lejn Augmentin, huwa kkunsidrat alternattiva xierqa, għax l-aġenti antimikrobjali kollha b'din l-indikazzjoni jaqsmu l-istess problema u l-għażla tal-aġent tiddependi fuq il-pazjent u fuq is-sitwazzjoni epidemjoloġika. Il-CHMP adotta l-indikazzjonijiet "*Ċistite*" u "*Pjelonefrite*".

Sepsis intra-addominali

Amoxicillin/clavulanic acid mhuwiex irrakkomandat għal sepsis intra-addominali. It-terapija empirika antibatterjali għandha tipprovdi kopertura ta' spettru wiesa' kemm tal-patoġeni arobiċi kif ukoll ta' dawk anerobiċi. Augmentin għandu il-PK/PD xieraq li jista' jbassar effikaċja klinika kontra patoġeni Gram-pożittivi u kontra hafna patoġeni Gram-negattivi inklużi l-patoġeni anerobiċi, u jippenetra sew

fil-peritonju. Dawn il-karatteristiċi jagħmluh antibijotiku xieraq għall-infezzjonijiet intra-addominali. Il-CHMP approva d-dejta u l-gustifikazzjoni tal-MAH, b'mod partikolari n-natura polimikrobjali tal-infezzjonijiet intra-addominali u l-użu reċenti ta' Augmentin fi provi kkontrollati jappoġġaw l-użu ta' Augmentin kemm għat-trattament IV empiriku inizjali kif ukoll għat-trattament orali kontinwu wara l-bidla mit-trattament IV. Dan huwa appoġġat aktar minn bosta dokumenti ta' Gwida u l-CHMP adotta l-indikazzjoni: "*Infezzjonijiet intra-addominali*" għall-formulazzjonijiet ta' Augmentin IV.

Infezzjonijiet tal-Parti ta' Fuq tal-Apparat Respiratorju

Il-CHMP ha nota tal-provi kliniċi li jqabblu l-effikaċja tar-regimi ta' dożaġġ differenti ta' amoxicillin/clavulanic acid fit-tonsillite rikorrenti u li għadd ta' linji gwida nazzjonali jirrakkomandaw Augmentin jew penicillina + inibitur ta' betalactams bħala terapija tal-ewwel linja għal otitis media akuta (AOM), li normalment hija super-infezzjoni batterjali, bi fluwidu purulenti jew mikropurulenti fil-widna tan-nofs. Fl-adulti, AOM hija rari iżda l-batterji involuti huma l-istess bħal dawk fit-tfal u l-għazliet terapewtiċi mhumiex differenti. Terapija rakkomandata hija amoxicillin/clavulanic acid, b'mod speċjali jekk ma jkun hemm ebda markatur batterjoloġiku disponibbli. Għall-infezzjonijiet li mhumiex media otitis akuta, normalment, it-terapija antibiotika tal-bidu mhijiex irrakkomandata. B'mod ġenerali, l-indikazzjoni hija stabbilita sew u l-CHMP ikkonkluda li l-indikazzjoni għandha tiġi limitata għal "*otitis media akuta*".

Infezzjonijiet tal-Parti t'Isfel tal-Apparat Respiratorju u Bronkite Akuta

Skont linji gwida, it-trattament antibijotiku għandu jiġi kkunsidrat għall-pazjenti b'LRTI (*Lower Respiratory Tract Infections* - Infezzjonijiet tal-Parti t'Isfel tal-Apparat Respiratorju) fis-sitwazzjonijiet li ġejjin: pnemmonja suspetta jew definita, taħrix speċifiku ta' mard ostruttiv kroniku tal-pulmun, pazjenti ta' età ta' > 75 u deni, kollass tal-qalb, diabetes mellitus u disturb newroloġiku serju. Dawn l-indikazzjonijiet huma approvati fil-pajjiżi kollha tal-UE u Augmentin huwa aċċettat bħala trattament effikaċi f'bosta linji gwida nazzjonali. Għall-bronkite akuta fit-tfal, il-linji gwida jiddikjaraw li fil-pazjent medju b'LRTI mhux ikkumplikata f'kura primarja, mhux suspettat li għandu pnemmonja, it-trattament antibijotiku ma wera ebda benefiċċju fuq placebo. Eżami mill-ġdid ta' Cochrane kkonkludiet li t-trattament antibijotiku f'pazjenti bi bronkite akuta kellu effett ta' benefiċċju modest li ma kienx akbar mill-effetti sekondarji tat-trattament. Il-CHMP ikkunsidra li l-maġġoranza tal-bronkite akuta huma ta' etjoloġija virali u l-htieġa sistematika għal trattament antibijotiku hija dubjuża. Il-MAH qabel li jirtira l-indikazzjoni bronkite akuta, għax il-kliem li ntuża "*Tahrix akut ta' bronkite akuta (iddijanostikata b'mod adegwat)*" jirrifletti l-indikazzjoni b'mod aktar adattat.

Infezzjonijiet tal-Ġilda u tat-Tessut Artab

Il-CHMP innota li amoxicillin/clavulanic acid ġie evalwat f'infezzjonijiet mhux ikkumplikati tal-ġilda u tat-testtut artab, inklużi kundizzjonijiet bħal infezzjoni ta' ferita, axxessi, ċellulite, furunkulozi u impetigo. Saru studji komparattivi u mhux komparattivi varji fl-SSTIs (*Skin and Soft Tissue Infections* - Infezzjonijiet tal-Ġilda u tat-Tessut Artab) li kienu jinkludu l-adulti u t-tfal. Rigward iċ-ċellulite, il-CHMP ikkunsidra li t-terapija għall-każ tipiku ta' erysipelas jew ċellulite għandha tinkludi antibijotiku attiv kontra streptokokki u għalhekk ikkunsidra li amoxicillin/clavulanic acid jista' jkun alternattiv għat-trattament ta' SSTI mhux ikkumplikata. Għall-gdim tal-annimali, l-għoti ta' antibijotiċi orali jew parenterali jiddependi fuq kemm il-ferita tkun fonda jew severa u fuq il-hin li jkun għadda minn mindu tkun saret il-gidma. Il-CHMP jaqbel li amoxicillin/clavulanic acid jintuża hafna bħala terapija tal-ewwel linja għat-trattament tal-gdim tal-annimali u għalhekk adotta l-kliem li ġej: "*Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab b'mod partikolari ċellulite, gdim tal-annimali u axxessi severi tas-snien b'ċellulite li qieghda tinfirex*".

Infezzjonijiet tal-Għadam u tal-Ġogi

L-infezzjonijiet tal-għadam jirrapprezentaw sfida dijanjostika jew terapewtika għax bosta fatturi eżoġeni u endoġeni jikkontribwixxu għall-bidu ta' infezzjoni tal-għadam/ġogi. Il-MAH ma ssottometta ebda dejta li tappoġġa din l-indikazzjoni iżda ppropona li jerga' jikklassifika din l-indikazzjoni bħala osteomjelite, filwaqt li jipprovd i gustifikazzjoni estensiva, flimkien ma' diskussjoni fuq PK/PD. Ġew ipprovduti dejta dwar ftit mijiet ta' pazjenti u sommarju tad-dejta klinika bħala appoġġ għat-trattament ta' osteomjelite. Id-dejta tas-sigurtà tindika li l-amministrazzjoni fit-tul ma żzidx l-inkidenza u s-severità tal-effetti sekondarji meta mqabbla ma' korsijiet terapewtiċi iqsar.

M'hemmx kunsens dwar it-tul xieraq ghat-trattament, ghax fatturi oħrajn bħall-estensjoni tal-infezzjoni, it-tip ta' patoġenu, ir-reazzjoni klinika, u l-preżenza ta' fatturi ta' riskju sottostanti huma kunsiderazzjonijiet importanti iżda l-SPCs attwali jstipulaw biss li l-pazjenti li jkollhom terapija estiża ta' aktar minn 14-il ġurnata għadhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Il-MAH ikkonkluda li t-terapija b'Augmentin għall-osteomjelite għandha tkun parenterali fil-bidu, imbagħad din tinbidel għal waħda orali. Augmentin huwa meqjus addattat għat-trattament ta' osteomjelite għax għandu karatteristiċi PK/PD xierqa, jipprovdri effikaċja kontra MSSA, huwa Gram-negattiv (iżolati suxxettibbli) u għandu kopertura anerobika għall-infezzjonijiet polimikrobjali wkoll. Il-formulazzjonijiet IV u orali jiffaċilitaw il-bidla jew it-terapija sekwenzjali minn terapija ġol-vina inizjali għal trattament orali sussegwenti. Il-CHMP irrikonoxxa l-argumenti u qabel li Augmentin huwa xieraq għal din l-indikazzjoni. Il-CHMP adotta l-indikazzjoni li ġejja:

“Infezzjonijiet tal-ġhadam u tal-ġogi, b'mod partikolari osteomjelite.”

Id-diskussjoni ffukat ukoll fuq it-tul tat-trattament u l-CHMP qabel li jemenda s-Sezzjoni 4.2 tal-SPC. Il-CHMP adotta l-kliem li ġej:

“It-tul tat-terapija għandu jiġi stabbilit skont ir-reazzjoni tal-pazjent. Xi infezzjonijiet (pereżempju osteomjelite) jeħtieġu perijodi itwal ta' trattament. It-trattament m'għandux jiġi estiż għal aktar minn 14-il ġurnata mingħajr eżami mill-ġdid. Ara wkoll is-sezzjoni 4.4 rigward it-terapija fit-tul.”

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIĊI GĦAL PROPORZJON TA' AUGMENTIN 2:1 (ORALI)

Il-proporzjon 2:1 sar reġim ta' dożaġġ stabbilit sew f'bosta pajjiżi, u kien is-sugġett ta' bosta studji kliniċi, li hafna minnhom saru minn gruppi ta' riċerka u individwi indipendenti. Ħafna mid-dejta ġejja mil-letteratura estensiva ppubblikata u tinkludi dejta komparattiva ma' aġenti antibatterjali oħrajn f'medda ta' infezzjonijiet li għalihom huwa indikat Augmentin. Il-MAH ipprova eżami mill-ġdid tal-indikazzjonijiet li huma awtorizzati attwalment, u ddiskuta kull grupp ta' indikazzjonijiet, filwaqt li rrefera għal żvilupp kliniku, studji u linji gwida. L-indikazzjonijiet maġġuri diskussi għall-proporzjon ta' Augmentin 2:1 kienu jinkludu l-infezzjonijiet tal-apparat ġenito-urinarju, RTIs u SSTIs. Il-MAH iddiskuta wkoll il-PK/PD tal-proporzjon 2:1, filwaqt li ddikjara li ż-żmien fuq il-konċentrazzjoni inibitorja minima (time above minimum inhibitory concentration - T>MIC) huwa determinant tal-effikaċja għall-antibatterjali β -lactam.

Il-CHMP ikkunsidra l-indikazzjonijiet għall-proporzjon 2:1 fid-dawl tal-ispettru ta' reżistenza li qiegħed jizdied tal-aġenti kawżattivi u tar-riskju li jingħata dożaġġ żgħir wisq fit-trattament ta' batterji b'valuri MIC u żvilupp ta' reżistenza oġhla. It-tendenza tal-evoluzzjoni ta' razez li mhumiex suxxettibbli għall-peneċillina u r-rati attwali ta' reżistenza huma differenti ħafna madwar l-Ewropa u r-rati ta' reżistenza nbiddu wkoll maż-żmien. Barra minn hekk, l-ghadd ta' speċi ta' suxxettibbiltà intermedja għall-peneċillina għandu jiġi kkunsidrat ukoll, u b'hekk tinħoloq ħtieġa għal konċentrazzjonijiet għoljin ta' amoxicillin. B'kuntrastr għal dan, f'xi pajjiżi, il-livell ta' PRSPs ma nbidilx maż-żmien, fejn it-tendenzi ta' non-suxxettibbiltà ta' *S. pneumoniae* minn infezzjonijiet tal-apparat respiratorju li jittieħdu mill-komunità u minn bacteraemias ma wrew ebda evidenza ta' żieda fin-non-suxxettibbiltà maż-żmien. Dan jissuġġerixxi li d-dożi aktar baxxi ta' amoxicillin kif jintużaw f'xi reġimi li huma approvati attwalment huma xierqa. Il-MAH ikkonkluda li d-dejta tal-PK/PD tappoġġa l-użu kontinwu tal-formulazzjoni orali 2:1 u li tkompli tkun attiva għal bosta patoġeni.

Fil-proposta ta' serje ta' indikazzjonijiet armonizzati li jistgħu jiġu ttrattati bl-użu tal-proporzjonijiet 2:1 u 4:1, il-MAH ikkunsidra d-dejta klinika, il-valuri T>MIC, il-linji gwida lokali u nazzjonali, u l-pubblikazzjonijiet f'ġurnali riveduti minn esperti. Il-proporzjonijiet varji jipprovdru lil dak li jagħti r-riċetta medika, grad ta' għażla għat-trattament ta' infezzjonijiet, skont in-natura tal-infezzjoni, il-fatturi tal-pazjenti rilevanti u s-suxxettibbiltà lokali jew reġionali tal-patoġeni probabbli. Iż-żmien fuq il-konċentrazzjoni inibitorja minima (T>MIC) huwa wiehed mid-determinanti ewlenin tal-effikaċja għall-antibatterjali β -lactam. Dan intwera fi studji *in-vitro*, *in-vivo* f'bosta mudelli ta' animali, u ġie kkonfermat minn dejta ta' provi kliniċi. Ir-reżistenza għal amoxicillin f'*S. pneumoniae* attwalment hija baxxa f'ghadd ta' Stati Membri, bil-maġġoranza ta' MICs $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. L-analizi PK/PD jipprevedu li l-

formulazzjoni orali 2:1 ta' Augmentin (250/125mg) TID tista' tikseb qerda massima kontra l-ispeċi ta' *S. pneumoniae* b'amoxicillin jew amoxicillin/clavulanic acid MICs ta' $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ filwaqt li l-proporzjon 4:1 (500/125mg) TID ikun effikaċi kontra l-ispeċi b'MICs ta' $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. Id-dejta PK/PD ta' amoxicillin ippubblikata għalhekk tappoġġa t-tkomplija tal-effikaċja kontra bosta patoġeni tal-formulazzjonijiet orali ta' Augmentin ta' 250/125mg (2:1) TID u 500/125mg (4:1) TID.

Barra minn hekk, koncentrazzjoni żgħira biss ta' clavulanic acid (0.12mg/l) hija meħtieġa biex terġa' tiġi rrestawrata s-suxxettibbiltà ta' dawn l-iżolati għal amoxicillin. Id-doża waħdanija ta' clavulanic acid (125mg) għall-formulazzjonijiet 2:1 u 4:1 hija l-istess bħal dik tal-formulazzjonijiet orali ta' Augmentin l-oħrajn, minhabba li din il-koncentrazzjoni hija biżżejjed biex tinibixxi l- β -lactamases fil-mira. Għaldaqstant, id-doża ta' kuljum ta' clavulanic acid tiddependi fuq il-frekwenza tal-amministrazzjoni u mhux fuq il-formulazzjoni. Il-MAH ikkonkluda li l-evidenza xjentifika kollha disponibbli, id-dejta klinika, il-valuri $T > \text{MIC}$, il-linji gwida u l-pubblikazzjonijiet juru li l-proporzjonijiet ta' Augmentin 2:1 u 4:1 huma effikaċji f'medda wiesgħa ta' indikazzjonijiet, u jipprovdu l-kopertura klinika xierqa kontra l-patoġeni ewlenin li huma implikati f'dawn l-infezzjonijiet. Id-disponibbiltà tal-proporzjon 2:1 tkompli tipprovdi lit-tobba b'antibijotiku ta' spettru wiesa' siewi għat-trattament ta' firxa ta' infezzjonijiet batterjali fl-adulti u fil-pedjatriċi, b'mod partikolari f'oqsma li għandhom livelli ta' rezistenza baxxa fejn l-organizmi fil-mira jibqgħu suxxettibbli għal dan il-proporzjon. B'mod simili il-proporzjon 4:1 huwa reġim stabbilit sew, li jipprovdi għażla siewja għat-trattament ta' infezzjonijiet ħfief għal moderati kif ukoll għal dawk aktar severi, f'oqsma fejn ir-rezistenza għall-batterji mhijiex ta' thassib sinifikanti.

Il-CHMP ikkunsidra li minhabba l-effetti avversi magħrufin ta' clavulanic acid u l-profil PK/PD ta' dan l-inibitur β -lactamase, wieħed m'għandux jaqbeż id-doża ta' 125 mg tliet darbiet kuljum. Għaldaqstant, id-doża massima ta' kuljum ta' amoxicillin li tingħata bil-proporzjon 2:1 hija ta' 750 mg. Skont id-dejta, din id-doża ta' kuljum hija xierqa biss għall-patoġeni b' MIC_{90} ta' $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, jiġifieri patoġeni fejn iż-żmien fuq il-MIC huwa ta' $\geq 40\%$. Għalhekk, il-proporzjon 2:1 huwa xieraq għall-oqsma li attwalment m'għandhomx problemi ewlenin bil-pnewmokokki li mhumiex suxxettibbli għall-peneċillina. Il-CHMP esprima thassib rigward il-potenzjal għall-proċeduri DCP/MRP futuri li fihom, l-Istati Membri li m'għandhomx il-proporzjon 2:1 u li għandhom problemi bi pnewmokokki li mhumiex suxxettibbli għall-peneċillina, jistgħu jintalbu japprovawhom. Sabiex tiġi anticipata din is-sitwazzjoni, il-CHMP iddikjara li:

*“Mhux il-preżentazzjonijiet kollha possibbli ta' Augmentin huma xierqa għall-użu fil-pajjiżi kollha tal-UE. L-għażla tal-preżentazzjonijiet użati fi kwalunkwe SM tal-UE għandha tkun magħmula apposta għall-prevalenza ta' ċerti tipi ta' rezistenza batterjali, li tvarja ħafna bejn il-pajjiżi tal-UE u li b'mod inevitabbli sejra tinbidel maż-żmien. Għalhekk kwalunkwe applikazzjoni futura għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-preżentazzjonijiet ta' Augmentin għandha tiġi appoġġata b'diskussjoni dwar l-adegwatezza ta' dawk il-preżentazzjonijiet speċifiċi għall-Istati Membri Kkonċernati magħżula. B'mod partikolari, biex tiġi diskussa l-prevalenza tal-pnewmokokki li mhumiex suxxettibbli għall-peneċillina madwar is-CMS kollha u l-adegwatezza tad-doża ta' amoxicillin li tingħata mill-preżentazzjonijiet kandidati għat-trattament ta' dawn l-organizmi. Pereżempju, il-pilloli ta' 250/125 mg mhumiex xierqa għall-użu fi kwalunkwe Stat Membru tal-UE li fih ikun hemm okkorrenza komuni ta' pnewmonji ta' *Streptococcus* li mhuwiex suxxettibbli jew rezistenti għall-peneċillina. Dan għaliex id-doża ta' kuljum ta' amoxicillin li tingħata b'din il-preżentazzjoni (750 mg) mhijiex biżżejjed għat-trattament ta' dawn il-batterji. Barra minn hekk, il-kisba ta' doži ta' kuljum oġhla ta' amoxicillin billi jiġi rduppjat in-numru ta' pilloli ta' 250/125 mg li jingħataw kuljum mhijiex irrakkomandata għax dan jirriżulta fl-amministrazzjoni ta' doži għoljin ta' clavulanic acid bla bżonn. Għalhekk għandha tintgħażel preżentazzjoni alternattiva ta' Augmentin.”*

Il-CHMP ikkunsidra wkoll id-diskussjoni dwar l-indikazzjonijiet li huma komuni għall-proporzjonijiet ta' 2:1, 4:1, 7:1 u 8:1 u sar qbil u ġie adottat mill-CHMP il-kliem armonizzat li ġej għall-SPCs armonizzati:

- *Sinuzite batterjali akuta (iddijanostikata b'mod xieraq)*

- *Ċistite*
- *Pjelonefrite*
- *Ċellulite*
- *Gdim tal-annimali*
- *Axxessi severi tas-snien b'ċellulite li tkun qiegħda tinxtered.*

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIĊI GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 4:1 (ORALI)

S'issa l-proporzjon 4:1 ġie approvat b'mod wiesa' fl-Ewropa u l-approvazzjoni fl-1984 tad-dożagġ TID ġiet appoġġjata bi studji kliniċi f'pazjenti adulti u pedjatriċi. Il-MAH iddikjara l-indikazzjonijiet approvati attwalment u ddiskuta b'mod partikolari l-indikazzjonijiet tal-infezzjonijiet tal-apparat ġenito-urinarju u addominali, tal-infezzjonijiet tal-apparat respiratorju u tal-infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab (SSTIs), filwaqt li kkwota bosta studji kliniċi u linji gwida li jirrakkomandaw l-użu tal-proporzjon 4:1. Il-MAH ikkonkluda li t-trattament b'Augmentin 4:1 huwa appoġġjat għall-indikazzjonijiet mitlubin, u jipprovi lill-pazjenti u lil dawk li jagħtu riċetti mediċi, għażla siewja għat-trattament ta' infezzjonijiet hfief għal moderati kif ukoll għal dawk aktar severi, f'oqsma fejn ir-reżistenza tal-batterji mhijiex ikkunsidrata bhala ta' thassib sinifikanti. Il-MAH iddiskuta l-argumenti ppreżentati għall-proporzjon 2:1, filwaqt li kkunsidra li l-formulazzjonijiet orali bil-proporzjon 4:1 huma attivi għal bosta patoġeni, u li l-użu tiegħu huwa ġġustifikat.

Il-CHMP qabel mal-konklużjoni ewlenija mfasla mill-MAH, izda studji ġodda li jqabblu l-effikaċja tal-proporzjon 4:1 u 8:1 urew inferjorità ċara tal-proporzjon 4:1, meta batterji b'valuri MIC oġhla kienu l-aġenti kawżattivi. Għall-indikazzjonijiet li diġà ġew diskussi għall-proporzjon 2:1, l-unika differenza hija doża miżjuda ta' amoxicillin ta' 0.5 g TID (adulti). Din iż-żieda fid-doża ta' amoxicillin żgur li tagħmel lil dan il-proporzjon aktar adatt mill-proporzjon 2:1 u dan il-proporzjon jista' jkun xieraq għal xi indikazzjonijiet f'mill-inqas xi oqsma. L-akbar problema hija d-differenzi reġjonali u anke lokali kbar madwar l-Ewropa u fi hdan il-pajjiżi. Il-MAH ipprova diskussjoni komuni dwar il-ġustifikazzjoni għall-użu ta' Augmentin 2:1 u 4:1. Il-proporzjon 4:1 ġie diskuss aktar mill-CHMP, li nnota li d-doża massima ta' kuljum ta' amoxicillin amministrata hija ta' 1500 mg. Skont id-dejta ppreżentata mill-MAH, din id-doża ta' kuljum hija xierqa biss għall-patoġeni b'MIC₉₀ ta' ≤ 2 µg/mL, jiġifieri f'dawn il-patoġeni biss iż-żmien meħtieġ fuq il-MIC huwa ≥ 40%. Għalhekk il-proporzjon 4:1 huwa kkunsidrat bhala mhux effikaċi kontra *S. pneumoniae* li huma reżistenti għall-peneċillina.

Il-CHMP ikkunsidra wkoll id-diskussjoni dwar l-indikazzjonijiet li huma komuni għall-proporzjonijiet 2:1, 4:1, 7:1 u 8:1 u l-kliem armonizzat li ġej għall-SPCs armonizzati ġie miftiehem u adottat mill-CHMP:

- *Sinużite batterjali akuta (iddijanostikata b'mod xieraq)*
- *Otitis media akuta*
- *Taħrix akut ta' bronkite kronika (iddijanostikat b'mod xieraq)*
- *Pnewmonja li tittiehed mill-komunità*
- *Ċistite*
- *Pjelonefrite*
- *Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab b'mod partikolari ċellulite, gdim tal-annimali, axxessi severi tas-snien b'ċellulite li qiegħda tinfirex.*
- *Infezzjonijiet tal-ghadam u tal-ġogi, b'mod partikolari osteomjelite.*

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIĊI GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 7:1 (ORALI)

Il-proporzjon 7:1 ġie żviluppat għad-dożagġ BID sabiex titjeb il-konvenjenza u għalhekk il-konformità mar-reġimi oriġinali TID ta' proporzjon aktar baxx, minhabba l-inkonvenjenza assoċjata mad-doża ta' nofs il-ġurnata kif ukoll għax il-BID kien sar aktar reġim standard mit-TID. Il-proporzjon ġie approvat fis-snin 90. Għas-suspensjoni kemm tal-adulti kif ukoll tat-tfal, l-unità tad-doża ta' clavulanic acid tibqa' l-istess, izda issa tingħata BID minflok TID; dan jibqa' bizżejjed biex

jipprotegi amoxicillin mill-azzjoni tal-beta-lactamases. Il-MAH elenka l-indikazzjonijiet approvati attwalment, filwaqt li ddiskuta b'mod partikolari l-użu tiegħu fl-SSTIs u fit-tonsillite rikorrenti, otitis media, sinuzite, LRTIs u UTIs, kif ukoll URTIs u infezzjonijiet tal-apparat ġenito-urinarju, u ddiskuta il-PK/PD, u b'hekk wera l-ekwivalenza batterjoloġika tal-formulazzjonijiet BID u TID. Il-MAH ikkunsidra l-proporzjon 7:1 ukoll li huwa stabbilit fil-prattika klinika, u elenka linji gwida li jirrakkomandaw Augmentin, u kkonkluda li d-disponibbiltà tal-proporzjon 7:1 tipprovdi antibijotiku ta' spettru wiesa' siewi lit-tobba li huwa adatt għat-trattament ta' varjetà ta' infezzjonijiet batterjali fl-adulti u fil-pedjatriċi. L-indikazzjonijiet huma appoġġati minn dejta klinika, valuri T>MIC, u pubblikazzjonijiet f'gurnali riveduti minn esperti.

Il-CHMP ikkunsidra wkoll id-diskussjoni dwar l-indikazzjonijiet li huma komuni għall-proporzjonijiet 2:1, 4:1, 7:1 u 8:1 u sar qbil fuq il-kliem armonizzat li ġej għall-SPCs armonizzati u dan ġie adottat mill-CHMP:

- Sinuzite batterjali akuta (iddijanostikata b'mod xieraq)
- Otitis media akuta
- Tahrix akut ta' bronkite kronika (iddijanostikat b'mod xieraq)
- Pnewmonja li tittiehed mill-komunità
- Ċistite
- Pjelonefrite
- Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab b'mod partikolari ċellulite, gdim tal-annimali, axxessi severi tas-snien b'ċellulite li qieghda tinfirex.
- Infezzjonijiet tal-ġhadam u tal-ġogi, b'mod partikolari osteomjelite.

INDIKAZZJONI TERAPEWTIKA GĦALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 8:1 (ORALI)

Il-proporzjon 8:1 ta' Augmentin inġhata liċenzja fl-1990, ġie żviluppat bħala reazzjoni għal thassib dwar il-prevalenza dejjem tikber ta' speċi rezistenti ta' *S. pneumoniae* fi Franza, b'mod partikolari fost it-tfal żgħar b'otitis media akuta. Dak iż-żmien, il-proporzjon 4:1 ta' Augmentin kien jintuża hafna għat-trattament ta' infezzjonijiet fit-tfal. Id-doża aktar baxxa ta' amoxicillin preżenti fil-proporzjon 4:1 kienet ikkunsidrata mhux biżżejjed għall-ilhuq tal-livelli ta' MIC mehtieġa ta' amoxicillin biex jeqirdu r-razez ta' *S. pneumoniae* b'suxxettibbiltà mnaqqa għall-penicillina. Il-MAH elenka l-indikazzjonijiet approvati attwalment u ddiskuta dejta minn provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi u f'adulti fit-trattament ta' otitis media u UTIs, u b'hekk wera l-bijokwivalenza tar-regim tal-adulti 8:1 mar-regim pedjatriku 8:1 u l-effikaċja tal-proporzjon 8:1 BID fl-adulti; għalhekk dan ir-regim issa sar stabbilit sew fi Franza għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat respiratorju fl-adulti, inklużi CAP, AECSB, bronkite akuta, AOM u sinuzite. Il-MAH elenka wkoll għadd ta' studji ppubblikati u ddiskuta indikazzjonijiet oħrajn, bħal pereżempju l-infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab (SSTI), l-infezzjonijiet tal-ġhadam u tal-ġogi, l-infezzjonijiet addominali, il-marda ta' infjammazzjoni tal-pelvis, UTI u infezzjonijiet tas-snien. Fl-aħħar nett, il-MAH iddiskuta l-PK/PD tal-proporzjon 8:1, u ddikjara li l-valuri medji T>MIC ta' stat fiss jipprevedu li din il-formulazzjoni mogħtija TID tikseb il-qerda massima kontra l-ispeċi *S. pneumoniae* b'amoxicillin jew amoxicillin/clavulanic acid MICs ta' $\leq 2\mu\text{g/mL}$ u għandu jkollha xi effikaċja kontra speċi b'MICs ta' $4\mu\text{g/mL}$. Għal infezzjonijiet severi, u għal patoġeni b'MICs oghla, il-proporzjon 8:1 huwa attiv għal hafna mill-patoġeni intenzjonati. Il-MAH ikkonkluda li l-proporzjon 8:1 huwa aktar xieraq mill-proporzjon 4:1 għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet u riżultati in vivo jappoġġaw it-tbassir tal-PK/PD li Augmentin 8:1 ser ikun effikaċi kontra l-infezzjonijiet ikkawżati minn *S. pneumoniae* b'MICs ta' amoxicillin għoljin ($2-4\mu\text{g/mL}$).

Il-CHMP ikkonkluda li l-proporzjon 8:1 huwa komparabbli mal-proporzjon 7:1 f'termini ta' effikaċja u dejta ta' sigurtà. Il-CHMP ikkunsidra wkoll id-diskussjoni dwar l-indikazzjonijiet li huma komuni għall-proporzjonijiet 2:1, 4:1, 7:1 u 8:1 u l-kliem armonizzat li ġej għall-SPCs armonizzati ġie miftiehem u adottat mill-CHMP:

- Sinuzite batterjali akuta (iddijanostikata b'mod xieraq)
- Otitis media akuta

- *Tahrax akut ta' bronkite kronika (iddijanostikat b' mod xieraq)*
- *Pnewmonja li tittiehed mill-komunità*
- *Ċistite*
- *Pjelonefrite*
- *Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab b' mod partikolari ċellulite, gdim tal-annimali, axxessi severi tas-snien b' ċellulite li qieghda tinfirex.*
- *Infezzjonijiet tal-ghadam u tal-ġogi, b' mod partikolari osteomjelite.*

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIĊI GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 14:1 (ORALI - ES)

Augmentin ES (qawwa miżjuda), suspensjoni pedjatrika, ġie żviluppat bl-użu ta' studji kliniċi f' AOM (Otitis Media Akuta) u dejta tal-PK/PD minn mudelli tal-annimali, sabiex jipprovdi qerda mtejba ta' *S. pneumoniae* li huma reżistenti għall-Penicillina (PRSPs) b' MICs tal-penicillina sa u li jinkludu 4µg/mL. Dan il-proporzjon isoddisfa hteġa medika stabbilita f' linji gwida tat-trattament, li kienet tirrakkomanda dozi miżjuda ta' amoxicillin għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat respiratorju, b' mod partikolari f' oqsma bi prevalenza għolja ta' *S. pneumoniae* reżistenti, b' mod partikolari PRSPs. Il-MAH elenka l-indikazzjonijiet approvati attwalment u ddiskuta l-infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (RTIs), AOM, pnewmonja li tittiehed mill-komunità (CAP), tonsillo-faringite u sinuzite, infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab (SSTI) u infezzjonijiet tal-apparat urinarju (UTI). Il-MAH qabel li jirtira l-indikazzjoni SSTI u tonsillofaringite, kif ukoll l-indikazzjoni proposta fil-bidu UTI.

L-iżvilupp ta' Augmentin ES (14:1) kien ibbażat fuq dejta tal-PK/PD kif ukoll fuq studji tal-effikaċja klinika u tas-sigurtà, u jipprovdi doża miżjuda ta' amoxicillin darbtejn kuljum, filwaqt li jżomm l-istess doża ta' clavulanic acid bħal fil-proporzjon ta' Augmentin 7:1 attwali. Il-MAH ikkunsidra l-indikazzjonijiet appoġġati minn dejta klinika u tal-PK/PD u minn pubblikazzjonijiet, u għalhekk adegwati għal dan il-proporzjon. Il-CHMP innota li Augmentin ES ġie studjat għall-użu pedjatriku f' otitis media persistenti jew akuta fejn hemm fatturi ta' riskju għall-involviment ta' razez li jipproduċu beta-lactamase jew *S. pneumoniae* b' suxxettibilità mnaqqsa għall-peneċillina. Minhabba patoġeni bħal dawn li huma reżistenti għall-mediċini, din il-formulazzjoni ta' doża għolja tista' tkun aċċettabbli għat-trattament ta' CAP. Madankollu, minhabba li ma ġiet ipprovduta ebda dokumentazzjoni ta' appoġġ b' appoġġ għal indikazzjonijiet oħra minbarra AOM u CAP, il-bqija tal-indikazzjonijiet għandhom jiġihassru. Il-MAH irrikonoxxa li l-programm tal-Fażi III studja biss AOM u li l-indikazzjonijiet l-oħrajn inkluzi CAP, ABS u SSTI ġew estrapolati fuq il-bażi ta' prinċipji ta' PK/PD, minhabba li riżultati minn studji ta' AOM urew li l-kunċett PK/PD jista' jbassar l-eżitu kliniku. Il-MAH ipprova ġustifikazzjonijiet estensivi għaž-żamma tal-indikazzjoni sinuzite batterjali akuta (ABS).

Il-CHMP ikkonkluda li minhabba n-nuqqas ta' dejta dwar l-effikaċja, il-passaġġ mill-effikaċja f' AOM għal ABS mhuwiex appoġġat. Riward il-CAP, il-proporzjon 14:1 huwa kkunsidrat li jkopri l-PRSP b' mod xieraq. Filwaqt li m'hemm ebda dejta klinika dwar l-effikaċja ta' CAP fit-tfal, huwa kkunsidrat ukoll possibbli li wiehed jestrappola mill-esperjenza fl-adulti. Ġie kkunsidrat ukoll li l-użu ta' Augmentin għandu jkun ristrett għal indikazzjonijiet fejn iż-żewġ komponenti huma meħtieġa. Minhabba li Augmentin ES ġie studjat fit-trattament ta' *S. pneumoniae* li huma reżistenti għall-penicillina, inżammet dikjarazzjoni biex tavża lil dawk li jagħtu riċetti mediċi li dan il-proporzjon huwa xieraq għall-użu fit-trattament ta' infezzjonijiet li huma kkawżati, jew li hemm suspett li huma kkawżati, minn *S. pneumoniae* li huma reżistenti għall-penicillina. Fil-qosor, il-kliem armonizzat li ġej għall-inkluzjoni fl-SPCs armonizzati ġie miftiehem u adottat mill-CHMP:

“Augmentin huwa indikat għat-trattament tal-infezzjonijiet li ġejjin fit-tfal ta' età minima ta' 3 xhur u b' piż tal-ġisem ta' inqas minn 40 kg, ikkawżati jew probabbilment ikkawżati minn Streptococcus pneumoniae li huma reżistenti għall-penicillina (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1):

- *Otitis media akuta*
- *Pnewmonja li tittiehed mill-komunità.*

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIČI GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 16:1 (ORALI - SR)

Wara t-tnedija tar-reġimi ta' Augmentin TID u BID, ir-reżistenza għall-penicillina f'patogeni tal-apparat respiratorju generalment żdiedet b'mod sinifikanti. Bosta linji gwida għal indikazzjonijiet bħal CAP u ABRS għalhekk irrakkomandaw dozi akbar ta' amoxicillin sabiex ikun żgurat li l-qerda ta' infezzjonijiet ikkawżati minn patogeni reżistenti tkompli u jonqos il-potenzjal tat-tixrid. Għalhekk, Augmentin SR (Rilaxx fit-tul - Sustained-Release) ġie żviluppat sabiex jissodisfa din il-htieġa medika ġdida. Augmentin SR huwa formulazzjoni imtejba b'mod farmakokinetiku, żviluppata sabiex timmassimizza l-PK/PD u sabiex tipprovi kura aktar effikaċi kontra patogeni b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal amoxicillin u penicillin, b'mod partikolari *S. pneumoniae*. Il-pillola għandha saff ta' rilaxx immedjat ta' amoxicillin trihydrate (562.5mg) u clavulanic acid (62.5mg), u saff ta' rilaxx fit-tul ta' sodium amoxicillin (437.5mg). Il-PK tal-komponenti tal-clavulanic acid huma l-istess bħall-formulazzjonijiet konvenzjonali ta' Augmentin. Il-MAH elenka l-indikazzjonijiet approvati attwalment għal Augmentin SR u ddiskuta għadd ta' indikazzjonijiet fid-dettall, kif ukoll il-PK/PD, u ddikjara li dejta *in vivo* tappoġġja l-effikaċja ta' Augmentin SR kontra infezzjonijiet ikkawżati minn *S. pneumoniae* b'MICs ta' amoxicillin għoljin (4-8µg/mL). Il-MAH ikkunsidra li r-riżultati ta' Fażi III jikkonfermaw l-effikaċja mbassra ta' Augmentin SR fl-isfond kliniku u kkwota għadd ta' linji gwida li jistabbilixxu Augmentin SR fil-prattika klinika.

Il-CHMP innota li l-prinċipji PK/PD ġew applikati għall-iżvilupp ta' dan il-proporzjon iżda li ma saret l-ebda analiżi reali ta' PK/PD fid-database klinika. Il-MAH wieġeb li Augmentin SR ġie żviluppat sabiex jindirizza htieġa medika mhux issodisfata (il-qerda ta' *S. pneumoniae* reżistenti għall-penicillin b'MICs tal-penicillina ta' ≥ 2 µg/ml f'RTI) u li l-programm ta' żvilupp kliniku kien jinkludi studji PK sabiex jevalwaw il-karatteristiċi mtejba tal-PD. Id-dejta riveduta turi l-benefiċċji kliniċi tal-formulazzjoni SR, li jiffurmaw il-bażi xjentifika għall-awtorizzazzjoni tal-liċenzji nazzjonali attwali għal Augmentin SR. Il-MAH ipprova sommarju komprensiv tal-istudji ewlenin evalwati u ġustifikazzjonijiet u dejta oħrajn li jappoġġjaw l-indikazzjoni f'CAP, ABS u aggravazzjonijiet akuti ta' bronkite kronika (acute exacerbations of chronic bronchitis - AECB). Il-MAH ikkonkluda li Augmentin SR juri effikaċja batterjoloġika u klinika kontra patogeni respiratorji ewlenin suxxettibbli u reżistenti meta użat b'mod empiriku. Il-medicina ntweriet li hija utli hafna f'oqsma b'incidenza għolja ta' *S. pneumoniae* reżistenti għal amoxicillin jew għal hafna medicini u f'pazjenti magħżula (jiġifieri b'izolati ta' *S. pneumoniae* li għandhom MICs ta' amoxicillin+/- clavulanic acid sa u inkluż 4µg/mL).

Il-CHMP irrikonoxxa l-loġika xjentifika u l-kunsiderazzjoni teoretika tal-PK/PD wara l-iżvilupp ta' din il-formulazzjoni u li hija esklussivament maħsuba għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn PRSP. Din l-indikazzjoni hija appoġġjata fi pneumonja li tittiehed mill-komunità (community acquired pneumonia - CAP) iżda l-indikazzjonijiet għal ABS u AECB jehtieġu aktar diskussjoni. Kien innutat li l-pożoloġija rakkomandata għall-proporzjon 16:1 hija doża ta' kuljum ta' 4g amoxicillin u 250 mg clavulanic acid, li tirriżulta f'konċentrazzjonijiet fis-serum effikaċi anki kontra PRSP. Għaldaqstant il-proporzjon 16:1 għandu jkun effikaċi fl-indikazzjonijiet kollha fejn intweriet l-effikaċja tal-formulazzjonijiet l-oħrajn. Madankollu, minhabba li d-dejta tal-provi kliniċi hija prinċipalment limitata għal dejta f'pazjenti b'CAP fil-preżenza ta' ko-morbiditajiet, il-CHMP illimita l-indikazzjoni għal CAP. Barra minn hekk, l-użu ta' Augmentin għandu jkun limitat għal indikazzjonijiet fejn huma mehtieġa ż-żewġ komponenti. Minhabba li Augmentin SR kien żviluppat, ittestjat klinikament u approvat għall-kura ta' PRSP, iżammiet dikjarazzjoni li tagħti parir lil dawk li joħorġu riċetta medika, li dawn il-formulazzjonijiet huma xierqa għall-użu fil-kura ta' infezzjonijiet li huma kkawżati, jew issuspettati li huma kkawżati, minn *S. pneumoniae* reżistenti għall-penicillin. Fil-qosor, il-CHMP qabel ma' u adotta l-kliem armonizzat li ġej għall-inklużjoni fl-SPCs armonizzati:

“Augmentin huwa indikat għat-trattament ta' pneumonja li tittiehed mill-komunità fl-adulti u fl-adoloxxenti li għandhom mill-inqas 16-il sena, ikkawżata jew maħsuba li hi x'aktarx ikkawżata minn Streptococcus pneumoniae reżistenti għall-penicillina (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatteriči.”

INDIKAZZJONIJIET TERAPEWTIČI GHALL-PROPORZJONIJIET TA' AUGMENTIN MINN ĠOL-VINA 5:1 U 10:1

Augmentin minn ġol-vina huwa indikat għall-kura ta' infezzjonijiet li huma kkunsidrati li jehtieġu kura parenterali minhabba s-serjetà tal-infezzjoni, jew meta l-pazjent mhux kapaċi jittollera kura orali. Ġew żviluppjati żewġ proporzjonijiet minn ġol-vina: formulazzjoni ta' 5:1 u ta' 10:1. Dawn iż-żewġ proporzjonijiet jippermettu flessibilità tad-dożar ta' amoxicillin, filwaqt li jwasslu doża xierqa ta' unità ta' clavulanic acid. Il-MAH ipprova studji kliniċi komparattivi u mhux komparattivi li jistabilixxu s-sigurtà u l-effikaċja u elenka l-indikazzjonijiet studjati. L-istudji ssuġġerew li doża ta' TID ta' 1.2g (1000/200 mg; proporzjon ta' 5:1) kienet generalment adegwata għal kura u li f'bosta kazijiet, il-kura minn ġol-vina kienet segwita minn kura orali. Il-MAH ipprova volum kbir ta' dejta li tappoġġja l-użu ta' IV Augmentin, inklużi studji u artikli ta' revizzjoni li jikkonfermaw l-effikaċja kemm ta' kura b'Augmentin minn ġol-vina kif ukoll ta' kura IV/orali sekwenzjali fil-kura ta' LRTIs.

B'mod ġenerali, il-CHMP qabel mal-konkluzjoni tal-MAH, iżda ddiskuta aktar l-indikazzjonijiet f'LRTIs, URTIs, UTIs, infezzjonijiet ginekoloġiċi, SSTIs, infezzjonijiet fl-għadam u l-ġogi u l-profilassi ta' infezzjonijiet kirurġiċi u qabel fuq u adotta l-kliem armonizzat li ġej għall-inklużjoni fl-SPCs armonizzati:

- *Infezzjonijiet severi tal-widnejn, l-imnieher u l-gerżuma (bħal mastoiditis, infezzjonijiet peritonsillari, epiglottite, u sinusite meta jkunu akkumpanjati minn sinjali u sintomi sistemici)*
- *Aggravazzjonijiet akuti ta' bronkite kronika (dijanjożtikati kif xieraq)*
- *Pnewmonja li tittiehed mill-komunità*
- *Ċistite*
- *Pajelonefrite*
- *Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab b'mod partikolari ċellulite, gdim tal-annimali, aċċessi severi tas-sniien b'ċellulite li qiegħda tinfirex*
- *Infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi, b'mod partikolari osteomajlite*
- *Infezzjonijiet intra-addominali*
- *Infezzjonijiet fil-ġenitali femminili.*

Profilassi kontra infezzjonijiet assoċjati ma' proċeduri kirurġiċi maġġuri fl-adulti, bħal dawk li jinvolvu:

- *L-apparat gastro-intestinali*
- *Il-kavità pelvika*
- *Ir-ras u l-ghonq*
- *Il-kirurgija tal-apparat biljari.*

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-diversi formulazzjonijiet ta' Augmentin li huma differenti minn xulxin minhabba l-proporzjon ta' amoxicillin għal clavulanic acid jippermettu lil min johroġ riċetta medika li jvarja d-doża ta' kull komponent b'mod indipendenti u joffru l-konvenjenza ta' pillola kkombinata jew injezzjoni. Il-logika kienet li tinzamm doża fissa ta' clavulanic acid għal kull doża ta' Augmentin, filwaqt li tkun varjata l-kwantità ta' amoxicillin skont is-severità tal-infezzjoni, il-post tal-infezzjoni (u għalhekk il-firxa ta' patoġeni possibbli) u l-mudell lokali ta' suxxettibilità tal-patoġeni possibbli għal amoxicillin/clavulanic acid. Biex ikunu pprovduti rakkomandazzjonijiet ta' dożar armonizzati għall-pajjiżi kollha, qiegħdin jiġu proposti dożaġġ standard u dożaġġ oġhla għal kull formulazzjoni, kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal. Reġim oġhla jista' jkun xieraq f'xi indikazzjonijiet, u f'reġjuni bi prevalenza oġhla ta' organiżmi rezistenti, anki jekk l-infezzjoni ma tkunx ikkategorizzata bħala 'severa'. Għalhekk, meta wiehed jikkunsidra d-doża totali adegwata ta' kuljum ta' amoxicillin għas-severità li tvarja tal-infezzjoni, ikun hemm xi rkib fir-rakkomandazzjonijiet, fatt li jippermetti lil min johroġ riċetta medika li jagħzel ir-reġim ta' dożaġġ l-aktar adatt għall-htigijiet individwali tal-pazjent (inkluż l-età, il-piż u l-funzjoni renali). Ir-rakkomandazzjonijiet pedjatriċi ġew armonizzati skont il-

firxa ta' pizijiet minflok skont l-età, bl-eċċezzjoni unika ta' limitu ta' età iżgħar għal pazjenti żgħar hafna. Ir-rakkomandazzjonijiet għad-dożagġ ta' pazjenti b'funzjoni renali jew epatika indebolita wkoll ġew issimplifikati u armonizzati.

Ždiedu wkoll dikjarazzjonijiet għal formulazzjonijiet li fihom 125 mg ta' clavulanic acid għal kull doża, li jiddikjaraw li jekk tkun mehtieġa doża oghla ta' kuljum ta' amoxicillin, huwa rrakkomandat li jintuża proporzjon ieħor ta' Augmentin biex ikun evitat li jinghataw dozi qawwija mhux mehtieġa ta' kuljum ta' clavulanic acid. Id-diskussjonijiet kollha speċifiċi għal proporzjon partikolari ta' Augmentin huma riflessi hawn taht.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 2:1 (ORALI)

Dan il-proporzjon mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal li għandhom inqas minn sitt snin. Fl-adulti, l-oghla doża hija rrakkomandata għal infezzjonijiet severi, inklużi UTIs u LRTIs kroniċi u rikorrenti. Fit-tfal, l-oghla doża hija rrakkomandata għal infezzjonijiet bħal otite medja, sinusite, LRTIs u UTIs. Il-CHMP qabel fuq rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ ibbażati fuq il-firxiet ta' piz fil-popolazzjoni pedjatrika, kif ukoll fuq il-proposta għar-regimi ta' dożagġ differenti filwaqt li tqies l-argument li "l-għażla ta' reġim ta' dożar hija ddeterminata mil-livell kurrentwali prevalenti ta' rezistenza, u wkoll minn fatturi bħas-severità tal-infezzjoni". Madankollu, fid-dawl tar-risultati tal-istudji l-aktar reċenti, il-CHMP inkluda dikjarazzjoni li r-regimi ta' dożagġ aktar baxxi (2:1 u 4:1) mhumiex adatti għall-użu meta jkun hemm riskju għoli li l-patoġeni preżunti għandhom suxxettibbiltà jew rezistenza mnaqqsa għal sustanzi beta-lactam li mhijiex medjata minn beta-lactamases suxxettibbli għall-inibizzjoni minn clavulanic acid. Is-sezzjoni dwar id-doża ta' kuljum ġiet riveduta u l-leġġibbiltà tġiebet. Il-kliem dwar il-pożoloġija ġie rivedut, biex b'hekk jipprovdni gwida ta' dożar għall-użu ta' suspensjoni Augmentin fi tfal ta' aktar minn 6 snin u ta' inqas minn 40 kg. Il-CHMP għamel differenza wkoll bejn il-pilloli 2:1 (u pilloli li jixterdu) u t-trab għal soluzzjoni orali. Il-limitu aktar baxx għall-pilloli huwa ta' 40 kg piz tal-ġisem ibbażat fuq id-doża minima (250/125 mg TID) filwaqt li l-limitu aktar baxx għall-età huwa limitat għal 6 snin, ibbażat fuq formulazzjonijiet approvati attwalment ta' 2:1.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 4:1 (ORALI)

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar dozi oghla minn 40/10 mg/kg/kuljum fi tfal taht is-sentejn. Fl-adulti, id-dożagġ l-għoli huwa rrakkomandat għal infezzjonijiet severi, inkluż infezzjonijiet tal-apparat urinarju u infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju t'isfel kroniċi u rikorrenti. Fit-tfal, id-doża għolja hija rrakkomandata għal infezzjonijiet bħal otite medja, sinusite, infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju t'isfel u infezzjonijiet tal-apparat urinarju. B'mod ġenerali, il-CHMP qabel ma' rakkomandazzjonijiet ta' dożar skont il-firxiet ta' piz fil-popolazzjoni pedjatrika, kif ukoll fuq il-proposta għar-regimi ta' dożagġ differenti filwaqt li tqies l-argument li "l-għażla ta' reġim ta' dożagġ hija stabbilita mil-livell ta' sfond prevalenti ta' rezistenza, u wkoll (f'xi Stati Membri) minn fatturi bħas-severità tal-infezzjoni". Madankollu, fid-dawl tar-risultati tal-istudji l-aktar reċenti, il-CHMP inkluda dikjarazzjoni li r-regimi ta' dożagġ aktar baxxi (2:1 u 4:1) mhumiex adatti għall-użu meta hemm riskju għoli li l-patoġeni preżunti għandhom suxxettibbiltà jew rezistenza mnaqqsa għal sustanzi beta-lactam li mhix medjata minn beta-lactamases suxxettibbli għall-inibizzjoni minn clavulanic acid. Is-sezzjoni dwar id-doża ta' kuljum ġiet riveduta u l-leġġibbiltà tġiebet.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 7:1 (ORALI)

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar dozi oghla minn 45/6.4 mg/kg/kuljum fi tfal taht is-sentejn u għalhekk ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet ta' dożar f'din il-popolazzjoni. Fl-adulti, id-dożagġ l-għoli huwa rrakkomandat għal infezzjonijiet severi, inkluż infezzjonijiet tal-apparat urinarju u infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju t'isfel kroniċi u rikorrenti. Fit-tfal, id-doża għolja hija rrakkomandata għal infezzjonijiet bħal otite medja, sinusite, infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju t'isfel u infezzjonijiet tal-apparat urinarju. B'mod ġenerali, il-CHMP qabel u žied dikjarazzjoni li

tirrifletti r-regim propost f' termini ta' raġunar PK/PD u ta' prevalenza ta' rezistenza madwar l-Ewropa.

Il-kliem dwar id-doża ta' kuljum ġie rivedut u l-leġġibbiltà tjiebet. Id-dejta disponibbli li tappoġġja r-regimi BID u TID kienet riflessa u r-regim BID ġie ddikjarat b'hala d-doża standard filwaqt li r-regim TID issemma' b'hala d-doża oghla *b' mod partikolari għal infezzjonijiet bħal otite medja, sinusite, infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju t' isfel u infezzjonijiet tal-apparat urinarju*, li jagħti l-flessibbiltà lil min johroġ riċetta medika li jagħzel l-aktar regim ta' dożar adatt ibbażat fuq fatturi kliniċi u lokali/regjonali.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 8:1 (ORALI)

M'hemm l-ebda dejta klinika għal tfal iżgħar minn xahar. Għalhekk ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet ta' dożar f'din il-popolazzjoni. Fl-adulti, id-dożaġġ l-gholi huwa rakkomandat għal infezzjonijiet severi, inkluż infezzjonijiet tal-apparat urinarju u infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju t' isfel kroniċi u rikorrenti. Fit-tfal li għandhom xahar jew aktar, id-doża għolja hija rakkomandata għal infezzjonijiet aktar severi. Il-CHMP irrakkomanda l-irtirar tar-rakkomandazzjoni li r-regimi ta' proporzjon 2:1 u 4:1 jirdupplaw filwaqt li jiffavorixxi l-użu tal-formulazzjonijiet bi proporzjon oghla ta' amoxicillin għal clavulanic acid bħall-proporzjonijiet 7:1 u 8:1.

Hemm nuqqas ta' dejta li tappoġġja aċċenn speċifiku għal doża ta' kuljum massimali aċċettabbli ta' clavulanic acid. Minhabba li doża kuljum ta' 375 mg hija meqjusa li tinibixxi biżżejjed il-beta-lactamases sensitivi, id-dikjarazzjoni proposta tqieset li tirrifletti aħjar is-sitwazzjoni milli l-aċċenn għal doża massima ta' kuljum. Il-CHMP qabel, minhabba li dan jirrizulta f'doża standard ta' kuljum ta' clavulanic acid għall-formulazzjonijiet kollha b'125 mg clavulanic acid f'kull doża. Din id-doża standard ta' kuljum m'għandhiex tinqabeż, u hija fil-fatt doża massima ta' kuljum li tikkontribwixxi għall-użu sigur ta' Augmentin. Id-doża standard hija TID u l-CHMP illimita d-doża aktar baxxa għal SSTI u sinusite hafifa.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 14:1 (ORALI - ES)

Il-proporzjon ta' Augmentin 14:1 ġie żviluppat speċifikament għall-użu fi tfal (li jiżnu inqas minn 40kg) meta jkunu meħtieġa konċentrazzjonijiet oghla ta' amoxicillin, iżda bl-istess doża ta' unità ta' clavulanic acid. Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożar għal Augmentin ES huma appoġġjati minn dejta klinika ta' sigurtà u ta' effikaċja fl-AOM. Is-suspensjoni Augmentin ES hija rakkomandata għal dożar ta' 90/6.4 mg/kg/kuljum f'żewġ dożi separati f'intervalli ta' 12-il siegħa għal 10 t'ijiem. M'hemm l-ebda dejta klinika dwar amoxicillin/clavulanic acid fi tfal ta' taht it-3 xhur.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 16:1 (ORAL - SR)

Il-proporzjon ta' Augmentin 16:1 ġie żviluppat għal, u studjat f'indikazzjonijiet speċifiċi f'adulti u adolexxenti ta' 16-il sena u aktar, meta jkunu meħtieġa konċentrazzjonijiet oghla ta' amoxicillin għal clavulanic acid. Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożar għal Augmentin SR huma appoġġjati minn dejta klinika wiesgħa ta' sigurtà u ta' effikaċja. Augmentin SR għandu rwol importanti fl-immaniġġjar ta' infezzjonijiet, b' mod partikolari f'pajjiżi u f'zoni lokali b'livelli ta' rezistenza għal *S. pneumoniae* għoljin. Il-MAH iddiskuta r-regim ta' dożar u ddikjara li l-mekkanizmu ta' inibizzjoni ta' β -lactamases batteriċi minn clavulanic acid huwa differenti minn dak ta' amoxicillin: filwaqt li amoxicillin huwa sustanza batteriċida qawwija li taġixxi billi tingħaqad ma' proteina waħda jew aktar li tgħaqad il-penicillin (PBPs) involuta f'sintezi ta' ħajt ta' ċelloli, clavulanic acid huwa inibitur irreversibbli kompetittiv ta' ċerti β -lactamases batteriċi intraċellulari, u ma jhallix lil dawn l-enzimi jwaqqfu l-attività ta' amoxicillin. Għalhekk, il-qerda effikaċi ta' organiżmi li jipproduċu β -lactamase permezz ta' amoxicillin/clavulanic acid tiddependi fuq inibizzjoni inizjali effikaċi tal- β -lactamase permezz ta' clavulanic acid. Barra minn hekk, effett ta' wara inibitur β -lactamase (post- β -lactamase

inhibitor effect - PLIE) jipprovdi appoġġ ulterjuri għall-konkluzjoni li l-effetti inibitorji ta' clavulanic acid kontra β -lactamases jipersistu b'mod sinifikanti ladarba l-clavulanic acid innifsu jkun telaq b'mod effettiv mis-serum. L-istudji kliniċi f'CAP u AECB jikkonfermaw ukoll l-effikaċja ta' Augmentin SR fil-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn *H. influenzae* u *M. catarrhalis* li jipproduċu beta-lactamase. Il-MAH ikkunsidra li d-dejta disponibbli tikkonferma li r-reġim ta' Augmentin SR fih biżżejjed clavulanic acid sabiex jipprovdi protezzjoni shiħa minn *H. influenzae* u *M. catarrhalis* beta-lactamase. Il-CHMP qabel li d-doża ta' 125 mg ta' clavulanic acid darbtejn kuljum titqies adatta sabiex tinibixxi l-beta-lactamases ta' *H. influenzae* u *M. catarrhalis*.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 5:1 (MINN ĠOL-VINA)

Profilassi kirurġika b'Augmentin IV għandha timmira li thares lill-pazjent matul il-perijodu ta' riskju ta' infezzjoni. Sinjali kliniċi ċari ta' infezzjoni waqt l-intervent ikunu jehtieġu kors normali ta' kura minn ġol-vina jew orali wara l-intervent. Il-CHMP qabel li jneħhi l-aċċenn ta' zieda ta' amoxicillin wahdu għall-proporzjon ta' 5:1, minhabba li l-preżentazzjonijiet ta' 10:1 jipprovdu alternattiva xierqa. Il-MAH ippropona li frekwenza ta' għoti akbar minn tliet darbiet kuljum (kull 8 sigħat) hija xierqa f'xi Stati Membri skont it-tip ta' infezzjoni jew ta' proċedura kirurġika. Il-CHMP ma qabilx minhabba li l-limitazzjoni għal tliet darbiet kuljum hija bbażata fuq id-doża massima għal clavulanic acid li m'għandhiex tinqabeż mingħajr provi xjentifiċi ċari.

Id-dożar kull 12-il siegħa għall-proporzjon 5:1 ġie rivedut għall-kura ta' infezzjonijiet, il-parti l-kbira ta' studji kliniċi evalwaw reġim TID. Barra minn hekk, reġim BID tal-proporzjon 5:1 fl-adulti (≥ 40 kg) ma jipprovdux il-PK/PD xieraq u l-parametri għal doża minn ġol-vina ta' 1.2 g ma ġewx iddeterminati. Madankollu, għal 1.1 g amoxicillin/clavulanic acid mogħti minn ġol-vina tliet darbiet kuljum, $T > MIC$ kien preżenti għal 40% tal-intervall ta' dożar għal patoġeni b'MIC sa 4 μ g/mL. Għalhekk reġim BID probabbilment ma jilhaqx il-mira PK/PD meħtieġa sabiex jeqred patoġeni b'MICs oghla. Patoġeni b'MIC oghla għandhom it-tendenza li jkunu aktar prevalenti f'pazjenti b'infezzjonijiet aktar serji, u reġim BID IV jista' potenzjalment iwassal għal riżultati inqas tajbin. Finalment, il-pożoloġija pedjatrika għall-proporzjon 5:1 ġiet riveduta minhabba li dozi IV ta' clavulanic acid akbar minn 5 mg/kg mhumiex irrakkomandati u s-Sezzjoni 4.2 diġà fiha kliem favur l-użu ta' qawwiet differenti meta jkunu meħtieġa dozi akbar ta' amoxicillin.

POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA GHALL-PROPORZJON TA' AUGMENTIN 10:1 (MINN ĠOL-VINA)

Profilassi kirurġika b'Augmentin IV għandha timmira li thares lill-pazjent għall-perijodu ta' riskju ta' infezzjoni. Sinjali kliniċi ċari ta' infezzjoni waqt l-intervent ikunu jehtieġu kors normali ta' kura minn ġol-vina jew orali wara l-intervent. Abbażi tal-argumentazzjoni li titneħħa ż-zieda ta' amoxicillin wahdu għall-proporzjon ta' 5:1, ġiet miżjuda informazzjoni dwar iż-zieda tad-doża ta' clavulanic acid. Il-frekwenza tal-għoti ġiet riveduta, minhabba li m'għandhiex tkun ta' aktar minn tliet darbiet kuljum (kull 8 sigħat), ibbażata fuq id-doża massima għal clavulanic acid li m'għandhiex tinqabeż mingħajr provi xjentifiċi ċari. F'konformità mad-diskussjoni ta' qabel dwar dożar kull 12-il siegħa, il-CHMP bidel il-pożoloġija għall-proporzjon IV ta' 10:1 kif kien xieraq.

BIDLA GHAL KURA ORALI

Il-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH li jinkludi kliem fl-SPC ta' bosta formulazzjonijiet ta' Augmentin rigward il-possibbiltà li wiehed jaqleb minn kura IV għal kura orali għal għadd ta' indikazzjonijiet iżda kien tal-opinjoni li l-bidla minn kura IV għal kura orali ma tkunx limitata għal indikazzjonijiet partikolari u għandha tkun opzjoni għall-indikazzjonijiet kollha. Barra minn hekk, bidla minn kura IV għal wahda orali għal Augmentin 14:1 (ES) u 16:1 (SR) kienet meqjusa opzjoni ta' siwi kbir għall-bidla minn kura IV f'infezzjonijiet fejn PRSP ikunu, jew huwa mahsub li jkunu l-aġent kawżattiv u meta jkun meħtieġ li titkompli l-kura b'Augmentin b'mod orali. Għaldaqstant il-CHMP adotta l-kliem li ġej għall-formulazzjonijiet kollha ta' Augmentin IV:

“Il-kura b’Augmentin tista’ tinbeda bl-użu ta’ preparazzjoni minn ġol-vina u titkompli b’formulazzjoni orali xierqa kif jitqies xieraq għall-pazjent individwali.”

POŻOLOĠIJA F’POPOLAZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ PAZJENTI

Rigward l-indeboliment renali, il-materjal ippubblikat dwar il-PK ta’ amoxicillin u clavulanic acid, meta jingħataw lil pazjenti b’indeboliment renali, jindika tnaqqis fl-eliminazzjoni renali taż-żewġ mediċini u li funzjoni renali mnaqqsa għandha influwenza akbar fuq it-tnehhija ta’ amoxicillin milli fuq dik ta’ clavulanic acid. Il-MAH iqis li għal reġimi ta’ kura bl-użu ta’ proporzjonijiet ta’ 7:1 u 8:1 u proporzjonijiet minn ġol-vina ta’ 10:1, m’hemmx biżżejjed dejta li wiehed jista’ jibbaża fuqha rakkomandazzjoni ta’ dożaġġ għal pazjenti b’indeboliment renali sever (<30 mL/min). Minflok, dawk li johorġu riċetti mediċi jingħataw il-parir li jużaw il-proporzjon 4:1, fejn il-livelli terapewtiċi ta’ clavulanic acid f’kazijiet bħal dawn kienu ddetaljati fil-materjal stampat. Il-MAH ikkonferma wkoll li l-pożoloġija għall-proporzjon ta’ 4:1 f’pazjenti b’indeboliment renali huwa rakkomandat hafna madwar l-UE. Għall-indeboliment epatiku, m’hemmx biżżejjed dejta għar-rakkomandazzjonijiet ta’ dożaġġ; dawk li johorġu riċetti mediċi huma avżati sabiex jagħtu doži b’kawtela, u sabiex jimmonitorjaw il-funzjoni epatika f’intervalli regolari. Gie miżjud kliem f’Sezzjoni 4.4 għall-formulazzjonijiet kollha sabiex ikun hemm insistenza fuq il-fatt li Augmentin għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment epatiku.

Sezzjoni 4.3 – Kontra-indikazzjonijiet

Is-sezzjoni tal-kontra-indikazzjonijiet tal-SPC tiddekrivi dawk is-sitwazzjonijiet meta l-mediċina m’għandhiex tingħata lil pazjent għal raġunijiet ta’ sigurtà. Il-kontra-indikazzjonijiet diskussi japplikaw għall-proporzjonijiet kollha ta’ Augmentin. B’mod partikolari, ġew diskussi l-kontra-indikazzjonijiet li jirreferu għal mononukleozi, indeboliment epatiku sever jew indeboliment epatiku, għall-preżenza ta’ aspartame fis-suspensjoni orali u ipersensittività għal amoxicillin, clavulanic acid jew għal xi sustanza mhux attiva. Il-CHMP ikkunsidra li kontraindikazzjoni għall-beta-lactams kollha ma kinitx xierqa u li tillimita bla bżonn, bil-potenzjal li teskludi l-użu ta’ bosta beta-lactams f’pazjenti li jistgħu jehduhom mingħajr periklu. Sar qbil dwar id-dikjarazzjonijiet li ġejjin għall-SPC armonizzat sabiex tkun indirizzata din il-kwistjoni:

“Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal kwalunkwe wiehed mill-peniċillini jew għal xi sustanza mhux attiva.

Passat ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva severa immedjata (eż. anafilassi) għal sustanza beta-lactam oħra (eż. cephalosporin, carbapenem jew monobactam).

Passat ta’ suffeġra/indeboliment tal-fwied minħabba amoxicillin/clavulanic acid (ara sezzjoni 4.8).”

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Din is-sezzjoni fiha informazzjoni dettaljata dwar il-kundizzjonijiet u l-gruppi speċjali ta’ pazjenti fejn Augmentin għandu jintuża b’kawtela. L-istess twissijiet u prekawzjonijiet huma applikabbli għall-formulazzjonijiet kollha ta’ Augmentin, minbarra għadd ta’ dikjarazzjonijiet speċifiċi għall-formulazzjonijiet, bħal dikjarazzjonijiet speċifiċi għall-IV li jirreferu għall-kontenut ta’ sodju u potassju f’Augmentin. B’mod partikolari, giet riveduta d-dejta dwar l-indeboliment renali, il-kristallurja u t-kabbir żejjed ta’ infezzjonijiet fungali u exanthematous pustulosis ġeneralizzata akuta (AGEP) u saru proposti għal formolazzjoni ta’ kliem armonizzata. Il-MAH irreveda wkoll id-dikjarazzjonijiet addizzjonali li jinsabu fl-SPCs ta’ xi whud mill-Istati Membri. Il-parti l-kbira ta’ dawn id-dikjarazzjonijiet kienu jew koperti diġà mill-kliem armonizzat propost, jew kienu nieqsa minn provi ta’ appoġġ. Ġew diskussi d-dikjarazzjonijiet li jirrigwardaw il-kura ta’ pazjenti anzjani (>60 sena), l-effett possibbli ta’ amoxicillin fuq testijiet tal-glucose, Glucose-Galactose Malabsorption u testijiet pożittivi foloz bit-test antigen ta’ *Platelia Aspergillus* waqt il-kura. Fil-qosor, il-CHMP qabel dwar u adotta formolazzjoni ta’ kliem armonizzata għall-inkluzjoni fl-SPCs armonizzati.

Sezzjoni 4.5 - Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

L-effetti japplikaw għall-proporzjonijiet kollha ta' Augmentin. Amoxicillin, bħal antibijotiċi beta-lactam ohrajn, jiġi eliminat l-aktar b'mod renali u mhux metabolizzat minn enzimi CYP450; parti mill-clavulanic acid hija metabolizzata mill-fwied u l-parti kbira tiegħu titneħħa mingħajr tiddil fl-awrina. Għalhekk, interazzjonijiet metaboliċi ta' mediċini li jaffettwaw il-livelli ta' komponent jew iehor b'mod sinifikanti x'aktarx mhumiex ta' sinifikat kliniku. Il-CHMP innota r-riċerka f'materjal stampat dettaljat u l-analizijiet ta' dejta disponibbli li saru mill-MAH, u qabel fuq il-formolazzjoni tal-kliem dwar l-antikoagulanti orali iżda talab lill-MAH sabiex jinkludi dikjarazzjoni dwar l-interazzjoni ma' methotrexate. Il-CHMP qabel fuq il-formolazzjoni tal-kliem li tiddikjara b'mod ċar li mhux rakkomandat l-użu fl-istess hin ta' probenecid u Augmentin. Ġiet evalwata l-bażi xjentifika għall-inkluzjoni ta' dikjarazzjoni dwar l-interazzjoni ma' kontraċettivi orali u hemm nuqqas ta' provi ta' interazzjoni bejn Augmentin u kontraċettivi orali.

Sezzjoni 4.6 - Tqala u Treddigh

L-informazzjoni pprovduta għal din is-sezzjoni tapplika għall-proporzjonijiet kollha ta' Augmentin. Il-CHMP innota l-analizijiet dettaljati tat-testi awtorizzati u tal-kliem propost u fil-qosor, il-CHMP ikkunsidra li l-użu ta' Augmentin għandu jkun evitat waqt it-tqala, sakemm dan ma jkunx meqjus essenzjali mit-tabib u li amoxicillin/clavulanic acid għandu jintuza biss waqt it-treddigh wara li ssir evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju mit-tabib responsabbli. Il-CHMP qabel fuq kliem armonizzat li jkun inkluz fl-SPCs armonizzati.

Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Għall-proporzjonijiet kollha ta' Augmentin, il-CHMP ikkunsidra li jistgħu jsehħu effetti mhux mixtieqa u nkluda rakkomandazzjonijiet fl-SPC armonizzat.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

F'dawn l-aħħar snin, il-MAH żviluppa proċess pro-attiv għall-identifikazzjoni ta' sinjali ta' sigurtà, li jikkonsisti fir-reviżjoni kontinwa ta' każijiet individwali importanti, ir-reviżjoni ta' dejta dwar effetti avversi aggregati permezz tal-użu ta' analizijiet mhux proporzjonali u r-reviżjoni ta' materjal stampat ippubblikat. Il-CHMP talab li għandha tintuza dejta dwar il-frekwenza f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet tal-Linja gwida tal-SPC u rakkomanda l-użu ta' introduzzjoni li tiddeskrivi l-frekwenzi. Id-dikjarazzjoni verbali tal-frekwenzi għandha tkun konformi mal-Mudelli QRD aġġornati u l-frekwenzi għandhom ikunu elenkati fit-tabella. Il-CHMP adotta kliem armonizzat għal din is-sezzjoni.

Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva

Il-CHMP irrakkomanda li jkun inkluz dan li ġej fl-SPC armonizzat:

“Sintomi u sinjali ta' doża eċċessiva

Sintomi gastrointestinali u disturb tal-bilanċ tal-fluwidu u tal-elettroliti jistgħu jkun evidenti. Ġiet osservata amoxicillin crystalluria, li f'xi każi wasslet għal insuffiċjenza renali (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'funzjoni renali indebolita jew dawk li jirċievu doži għoljin jista' jkollhom konvulzjonijiet.

Amoxicillin gie rrappurtat li jaqa' f'kateters tal-bużżieqa tal-awrina, l-aktar wara l-ġhoti fil-vina ta' doži qawwija. Għandu jsir kontroll regolari tal-patenza (ara sezzjoni 4.4).

Kura ta' intossikazzjoni

Is-sintomi gastrointestinali jistgħu jiġu kkurati skont is-sintomi, b'attenzjoni għall-bilanċ tal-fluwidu/l-elettroliti.

Amoxicillin/clavulanic acid jista' jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' emodijalisi."

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

Sezzjoni 5.1 - Tagħrif farmakodinamiku

Din hija sezzjoni partikolarment importanti għall-antibatteriči. Il-MAH aġġorna l-SPCs ta' Augmentin f'konformità mal-gwida tal-CHMP dwar l-iżvilupp ta' sustanzi antibatteriči. Saru proposti għal kull sub-sezzjoni ("Mod ta' Azzjoni" u "Mekkanizmi ta' reżistenza", "Relazzjoni PK/PD" u "Breakpoints"). Il-Breakpoints tal-EUCAST għandhom jintużaw eżatt kif inhuma miktuba mill-EUCAST u l-listi ta' patoġeni għall-formulazzjonijiet kollha kienu wkoll limitati għall-patoġeni importanti għall-indikazzjonijiet armonizzati. Il-CHMP adotta s-sentenza li ġejja sabiex jiddikjara li l-proporzjonijiet ta' Augmentin ES (14:1) u SR (16:1) jistgħu jintużaw għall-kura ta' *S. pneumoniae* b'suxxettibbiltà mnaqqsa għall-penicillina fl-indikazzjonijiet approvati:

"Din il-preżentazzjoni ta' amoxicillin/clavulanic acid hija adatta għall-kura ta' Streptococcus pneumoniae li huma reżistenti għall-penicillina fl-indikazzjonijiet approvati biss (ara sezzjoni 4.1)."

Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Il-MAH iddiskuta d-dejta farmakokinetika għall-formulazzjonijiet eżistenti kollha ta' Augmentin, miġbura skont il-proporzjonijiet rispettivi tagħhom. Id-dejta tiffirma l-bażi tas-sezzjonijiet korrispondenti fl-SPCs armonizzati proposti. Il-karatteristiċi ADME ta' amoxicillin u clavulanic acid, waħedhom u flimkien, ingabru wkoll fil-qosor. Il-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH. Fil-qosor, il-CHMP qabel dwar u adotta kliem armonizzat għall-inklużjoni fl-SPCs armonizzati.

Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Il-CHMP innota l-preżentazzjoni u s-sommarju tal-MAH dwar id-dejta differenti disponibbli ta' din is-sezzjoni u qabel fuq u adotta l-kliem armonizzat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

Is-Sezzjonijiet 1, 2 u 3 għandhom jimtew fuq livell nazzjonali. Bl-istess mod, is-Sezzjonijiet 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 u 6.5 ukoll għandhom jimtew min-naħa nazzjonali. Għas-Sezzjoni 6.6, m'hemmx "Rekwiziti speċjali" għar-rimi ta' materjal żejjed.

FULJETT TA' TAGHRIF U L-PROVI MILL-UTENT

Il-bidliet proposti msemmija għall-SPCs kienu riflessi b'mod adegwat fil-PLs, jekk huma rilevanti għall-pazjenti. Saret ukoll revizjoni PIQ shiħa u l-PL ġie rivedut b'konsegwenza ta' dan. Ġiet evalwata l-opzjoni li jitkissru l-pilloli Augmentin SR sabiex wieħed ikun jista' jiblagħhom aħjar u kien hemm qbil fuqha. Sar ittestjar shiħ u komprensiv tal-utent tal-PL, u l-CHMP ikkunsidra li ż-żewġ rapporti ta' testijiet ta' legġibbiltà pprovduti, flimkien mar-rapporti intermedjarji, huma aċċettabbli.

RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL- PRODOTT, TAT-TIKKETTA U TAL-FULJETT TA' TAGHRIF

Billi

- l-ambitu tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif.

- is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġew evalwati abbażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

il-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq li għalihom, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Augmentin u ismijiet assoċjati miegħu (ara l-Anness I).