

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU AUGMENTIN POD RÓŻNYMI NAZWAMI (PATRZ ANEKS I)

Preparat Augmentin jest dobrze poznanym i szeroko stosowanym przeciwbakteryjnym złożonym produktem leczniczym zawierającym półsyntetyczny antybiotyk – amoksycylinę (w postaci trójwodzianu) – i inhibitor beta-laktamazy – kwas klawulanowy (w postaci soli potasowej). Skojarzenie amoksycyliny i kwasu klawulanowego zostało pierwotnie opracowane w odpowiedzi na zapotrzebowanie na antybiotyk do stosowania doustnego o szerokim spektrum działania, obejmujący patogeny wytwarzające beta-laktamazę. Preparaty Augmentin do stosowania doustnego są dostępne na całym świecie od 1981 r., a preparaty do stosowania dożylnego – od 1984 r. Przez lata stosunek amoksycyliny i kwasu klawulanowego zmieniał się w celu odzwierciedlenia potrzeb związanych z ordynacją leku, zwiększenia wygody dawkowania oraz odpowiedzi na zalecenia dotyczące stosowania leku w cięższych zakażeniach lub zakażeniach wywołanych przez odporne drobnoustroje. Działanie amoksycyliny polega na hamowaniu transpeptydazy – enzymu odpowiedzialnego za wiązania krzyżowe peptydoglikanów w ścianie komórki bakteryjnej, w wyniku czego dochodzi do osłabienia ściany komórkowej, obrzęku i rozerwania komórki. Ponieważ amoksycylina łatwo ulega hydrolizie przez beta-laktamazę, preparat Augmentin zawiera także inhibitor beta-laktamazy – kwas klawulanowy – który chroni amoksycylinę przed rozpadem i rozszerza jej spektrum przeciwbakteryjne na wiele bakterii zwykle opornych na penicyliny i cefalosporyny.

Zatwierdzono szeroką gamę różnych preparatów Augmentin o wzrastającym stosunku amoksycyliny do kwasu klawulanowego do stosowania doustnego (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 i 16:1) i parenteralnego (5:1, 10:1) u dorosłych i dzieci. Wszystkie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej zostały przyznane w drodze procedur krajowych, co doprowadziło do wielu różnic w informacji o produkcie, zwłaszcza w punktach dotyczących wskazań do stosowania i dawkowania. W związku z tym wszczęto procedurę arbitrażu w celu usunięcia rozbieżności pomiędzy ChPL zatwierdzonymi w poszczególnych krajach i tym samym ujednolicenia ChPL na terenie UE. Podmiot odpowiedzialny omówił i ocenił wiele wskazań w świetle informacji pochodzących z własnej bazy danych (Global Data Sheets – GDS), opublikowanych danych, literatury naukowej, odpowiednich badań i obecnej praktyki klinicznej. Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla serii preparatów zatwierdzonych w różnych państwach członkowskich przeprowadzono w odniesieniu do istniejących modeli oporności bakterii w tych państwach członkowskich, w których produkt został dopuszczony do obrotu. Ocena stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzona przez CHMP nie dotyczyła stosowania tych produktów na innych rynkach, na których zastosowanie mogą mieć inne modele oporności.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił podstawy naukowe dla różnych preparatów, które zgrupowano w zależności od stosunku amoksycyliny do kwasu klawulanowego, niezależnie od mocy i postaci farmaceutycznej w obrębie każdej z tych grup. Dla punktów 4.1 i 4.2 ChPL proponowane sformułowanie dla preparatów o tym samym stosunku amoksycyliny do kwasu klawulanowego zostało omówione kolejno, począwszy od preparatów o najniższym stosunku (2:1), poprzez preparaty o najwyższym stosunku do stosowania doustnego (16:1), po preparaty o najwyższym stosunku do stosowania dożylnego (10:1). Dla innych punktów ChPL i ulotki dla pacjenta proponowane sformułowanie dotyczy wszystkich preparatów, niezależnie od stosunku substancji czynnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to wyraźnie wskazane. Podczas oceny określono nieuregulowane zagadnienia, którymi powinien zająć się podmiot odpowiedzialny.

2.1 Ocena krytyczna

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Na początku procedury – przed dokonaniem harmonizacji – wskazania do stosowania dla preparatów o różnych stosunkach substancji czynnych zostały zgrupowane w następujący sposób:

- Preparaty do stosowania doustnego o niższym stosunku (2:1, 4:1 i 7:1) wielokrotnie zatwierdzone w tym samym zestawie wskazań.

- Dwa preparaty do stosowania dożylnego (5:1 i 10:1) zatwierdzone w tym samym zestawie wskazań.
- Preparaty Augmentin ES (o podwyższonej mocy) i Augmentin SR (o przedłużonym uwalnianiu) stworzone w celu spełnienia szczególnych potrzeb klinicznych związanych z występowaniem opornych patogenów. Ten zestaw wskazań różni się od zestawu dla preparatów o niższym stosunku substancji czynnych.
- Preparaty o stosunku 8:1 do powszechnego stosowania w populacji z prawidłową czynnością nerek, zatwierdzone jedynie we Francji i powiązane z własnym zestawem wskazań.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA WSPÓLNE DLA PREPARATÓW AUGMENTIN O RÓŻNYCH STOSUNKACH SUBSTANCJI CZYNNYCH:

Zapalenie migdałków podniebiennych

Podmiot odpowiedzialny przyznał, że preparat Augmentin nie jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu ostrego zapalenia migdałków o etiologii paciorkowcowej, jednakże jest zalecany jako jedna z możliwości leczenia pacjentów z nawracającymi epizodami paciorkowcowego zapalenia migdałków podniebiennych, ponieważ wykazano, że preparat Augmentin w wysokim stopniu usuwa paciorkowce z nosogardzieli. Podmiot odpowiedzialny uznał więc, że preparat Augmentin jest skutecznym lekiem w nawracających zapaleniach migdałków podniebiennych, ponieważ jest on ogólnie skutecznym i często stosowanym lekiem w zakażeniach górnych dróg oddechowych, a oprócz tego jest aktywny przeciwko ziarenkowcom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym oraz bakteriom beztlenowym. Ponadto kwas klawulanowy chroni amoksycylinę przed inaktywacją w przypadkach zakażeń wywołanych przez wiele drobnoustrojów lub w obecności wytwarzających beta-laktamazę drobnoustrojów niepatogennych. CHMP zwrócił uwagę, że zapalenie migdałków podniebiennych/zapalenie gardła i niepowikłane zapalenie zatok obocznych nosa są często pierwotnie wywołane przez wirusy, a w przypadkach, gdy choroby te wywołane są przez bakterie, najczęstszym patogenem jest *S. pyogenes*, który jest zawsze wrażliwy na penicylinę – wtedy należy stosować leczenie samą amoksycyliną lub penicyliną. Stosowanie preparatu Augmentin w leczeniu nawracających zapaleń migdałków podniebiennych opiera się na założeniu, że inne bakterie obecne w jamie ustnej wydzielają beta-laktamazy i w ten sposób inaktywują niezabezpieczone penicyliny. CHMP uznał, że dane dostępne dla tego wskazania – jeśli nie zostaną poparte danymi klinicznymi – nie są wystarczające, i usunął to wskazanie dla wszystkich preparatów.

Posocznica

CHMP wnioskował o usunięcie wskazania w leczeniu posocznicy, ponieważ kwestię posocznicy należy potraktować w sposób wyczerpujący, a zatem to wskazanie nie jest możliwe do zaakceptowania. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na usunięcie wskazania w leczeniu posocznicy z ChPL wszystkich preparatów do stosowania doustnego i parenteralnego.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA WSPÓLNE DLA PREPARATÓW AUGMENTIN O STOSUNKU SUBSTANCJI CZYNNYCH: 2:1, 4:1, 7:1 I 8:1 (PREPARATY DOUSTNE)

Podmiot odpowiedzialny zaproponował te same wskazania dla preparatów o stosunku substancji czynnych: 2:1, 4:1, 7:1 i 8:1 i te wskazania zostały omówione łącznie. Równoważność różnych schematów dawkowania została potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją z udziałem dorosłych pacjentów z zakażeniami pozaszpitalnymi oraz z udziałem dzieci.

Zakażenia układu moczowo-płciowego

CHMP uznał, że nie można zaakceptować tego ogólnego wskazania, ponieważ ani amoksycyлина z kwasem klawulanowym, ani sama amoksycyлина nie są obecnie wskazane w leczeniu chorób wywołanych przez *N. gonorrhoeae*. Po ocenie odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego CHMP uznał, że preparat Augmentin jest odpowiednim lekiem w proponowanych wskazaniach: zapalenie pęcherza moczowego i odmiedniczkowe zapalenie nerek. Chociaż wiele patogenów istotnych w zakażeniach układu moczowego wykazuje oporność na preparat Augmentin w stopniu > 10%, lek ten jest

uznawany za odpowiednią alternatywę dla leczenia, ponieważ ten sam problem dotyczy wszystkich środków przeciwbakteryjnych w tym wskazaniu i wybór leku zależy od pacjenta i sytuacji epidemiologicznej. CHMP zatwierdził wskazania „zapalenie pęcherza moczowego” i „odmiedniczkowe zapalenie nerek”.

Posocznica w obrębie jamy brzusznej

Nie zaleca się stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w posocznicy w obrębie jamy brzusznej. Empiryczne leczenie przeciwbakteryjne powinno obejmować szerokie spektrum zarówno patogenów tlenowych, jak i beztlenowych. Preparat Augmentin ma właściwy profil PK/PD, na podstawie którego można zakładać skuteczność kliniczną przeciwko patogenom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym oraz bakteriom beztlenowym, a także dobrze przenika do otrzewnej. Te cechy sprawiają, że jest on właściwym antybiotykiem do stosowania w zakażeniach w obrębie jamy brzusznej. CHMP zatwierdził dane i przesłanki naukowe przedstawione przez podmiot odpowiedzialny. W szczególności wielodrobnoustrojowy charakter zakażeń w obrębie jamy brzusznej i wyniki ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych z grupami kontrolnymi, w których stosowano preparat Augmentin, przemawiają za stosowaniem tego leku, zarówno we wstępnym empirycznym leczeniu dożylnym, jak i doustnej kontynuacji leczenia po przejściu z leczenia dożylnego. Znajduje to dodatkowe poparcie w kilku wytycznych i CHMP przyjął wskazanie „zakażenia w obrębie jamy brzusznej” dla preparatów Augmentin do stosowania dożylnego.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

CHMP zwrócił uwagę na badania kliniczne, w których porównano skuteczność różnych schematów dawkowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w nawracających zapaleniach migdałków podniebiennych, i zauważył, że w wielu krajowych wytycznych preparat Augmentin lub penicylina z inhibitorem beta-laktamaz są zalecane jako leki pierwszego rzutu w ostrym zapaleniu ucha środkowego, zazwyczaj nadkażeniu bakteryjnym z obecnością ropnego lub mikroropnego płynu w uchu środkowym. U osób dorosłych ostre zapalenie ucha środkowego występuje rzadko, ale bakterie, które je wywołują, są takie same, jak u dzieci, więc wybór leku jest także taki sam. Zaleca się leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym, zwłaszcza w przypadkach, kiedy nie ma możliwości zidentyfikowania bakterii. W zakażeniach innych niż ostre zapalenie ucha środkowego zazwyczaj nie zaleca się wstępnej antybiotykoterapii. Ogólnie rzecz ujmując, wskazanie to jest dobrze ustalone i CHMP uznał, że należy je ograniczyć do „ostrego zapalenia ucha środkowego”.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych i ostre zapalenie oskrzeli

Zgodnie z wytycznymi u pacjentów z zakażeniami dolnych dróg oddechowych należy rozważyć stosowanie antybiotyków w następujących sytuacjach: podejrzenie lub rozpoznanie zapalenia płuc, wybrane przypadki zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, pacjenci w wieku powyżej 75 lat z gorączką, niewydolnością serca, cukrzycą i poważnymi schorzeniami neurologicznymi. Te wskazania są zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich UE, a preparat Augmentin jest akceptowany jako skuteczny lek w kilku wytycznych krajowych. Zgodnie z wytycznymi w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli u dzieci u typowego pacjenta z niepowikłanym zakażeniem dolnych dróg oddechowych w podstawowej opiece zdrowotnej, jeśli nie podejrzewa się zapalenia płuc, antybiotykoterapia nie przynosi większych korzyści w porównaniu z placebo. W przeglądzie Cochrane uznano, że korzyści ze stosowania antybiotyków u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli są niewielkie i nie przeważają nad działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. CHMP uznał, że większość najcięższych przypadków zapalenia oskrzeli ma podłoże wirusowe i że potrzeba ogólnego stosowania antybiotyków budzi wątpliwości. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na usunięcie wskazania „ostre zapalenie oskrzeli”, ponieważ sformułowanie „zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane)” dokładniej odzwierciedla to wskazanie.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

CHMP zauważył, że stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostało ocenione w niepowikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, takich jak zakażenia ran, ropnie, zapalenie tkanki podskórnej, czyrączność i liszajec. Przeprowadzono wiele badań porównawczych i nieporównawczych z udziałem pacjentów dorosłych i dzieci z zakażeniami skóry i tkanek miękkich. Odnośnie do zapalenia tkanki podskórnej CHMP uznał, że w typowym przypadku róży lub zapalenia

tkanki podskórnej należy stosować antybiotyk aktywny przeciwko paciorkowcom i w związku z tym stwierdził, że amoksycylina z kwasem klawulanowym może stanowić jedną z możliwości leczenia niepowikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. Doustne lub dożylne stosowanie antybiotyków w przypadku ugryzienia przez zwierzęta zależy od głębokości i ciężkości rany oraz czasu, jaki upłynął od momentu ugryzienia. CHMP zgadza się, że amoksycylina z kwasem klawulanowym jest często stosowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu przypadków ugryzień przez zwierzęta, i dlatego przyjął następujące sformułowanie: „zakażenia skóry i tkanek miękkich, zwłaszcza zapalenie tkanki podskórnej, ugryzienia przez zwierzęta i ciężkie ropnie okołozębowe z rozszerzającym się zapaleniem tkanki podskórnej”.

Zakażenia kości i stawów

Zakażenia kości stanowią wyzwanie diagnostyczne i lecznicze, ponieważ na powstanie zakażeń kości/stawów wpływa wiele czynników zewnątrzpochodnych i wewnątrzpochodnych. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił żadnych danych na poparcie tego wskazania, ale zaproponował jego zmianę na „zapalenie szpiku i kości”, przedstawiając wyczerpujące uzasadnienie oraz omówienie profilu PK/PD. Na poparcie leczenia zapalenia szpiku i kości przedstawiono dane dotyczące kilkuset pacjentów i podsumowanie danych klinicznych. Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że przedłużone stosowanie nie zwiększa częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych w porównaniu z krótszymi cyklami leczenia. Brak jest zgodności co do właściwego czasu leczenia, ponieważ zależy on również od innych istotnych czynników, takich jak: rozmiar zakażenia, rodzaj patogenu, odpowiedź kliniczna i obecność współistniejących czynników ryzyka. Jednak w przyjętych ChPL ustalono jedynie, że pacjenci wymagający przedłużonego leczenia przekraczającego 14 dni powinni być ściśle monitorowani. Podmiot odpowiedzialny uznał, że leczenie zapalenia szpiku i kości preparatem Augmentin wstępnie powinno być prowadzone dożylne, a następnie kontynuowane doustnie. Preparat Augmentin jest uznany za skuteczny lek w leczeniu zapalenia szpiku i kości, ponieważ ma on odpowiedni profil PK/PD, jest skuteczny przeciwko MSSA, bakteriom Gram-ujemnym (wrażliwe izolaty) oraz bakteriom beztlenowym w zakażeniach wywołanych wieloma drobnoustrojami. Możliwość stosowania dożylnego i doustnego ułatwia przejście ze wstępnego leczenia dożylnego na następujące po nim leczenie doustne. CHMP przyjął te argumenty i zgodził się, że preparat Augmentin jest właściwym lekiem w tym wskazaniu. CHMP przyjął następującą treść wskazania:

„Zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie szpiku i kości”.

Omówiono także czas trwania leczenia i CHMP zdecydował o zmianie punktu 4.2 ChPL. CHMP przyjął następujące sformułowanie:

„Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi pacjenta. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku i kości) wymagają dłuższego leczenia. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni bez weryfikacji. Patrz także punkt 4.4 dotyczący przedłużonego stosowania”.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 2:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Preparat o stosunku substancji czynnych 2:1 stał się dobrze ustalonym schematem leczenia w wielu krajach i był przedmiotem wielu badań klinicznych przeprowadzonych przez niezależne grupy badawcze i przez niezależnych badaczy. Dane pochodzą w większości z obszernej literatury naukowej i zawierają dane porównawcze z innymi lekami przeciwbakteryjnymi w zakresie zakażeń, w których wskazany jest preparat Augmentin. Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd obecnie zatwierdzonych wskazań i omówił każdą grupę wskazań, odnosząc się do rozwoju klinicznego, badań i wytycznych. Głównymi wskazaniami omawianymi dla preparatu Augmentin 2:1 były zakażenia układu moczowo-płciowego, zakażenia układu oddechowego i zakażenia skóry i tkanek miękkich. Podmiot odpowiedzialny omówił także profil PK/PD preparatu 2:1, stwierdzając, że warunkiem skuteczności beta-laktamów o działaniu przeciwbakteryjnym jest czas utrzymywania się stężenia leku w postaci wolnej powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$).

CHMP rozważył wskazania dla preparatu 2:1 w kontekście zwiększającego się spektrum oporności patogenów przyczynowych i ryzyka niedostatecznego dawkowania podczas leczenia bakterii, dla których wartości MIC są wyższe i które cechuje rozwój oporności. Model rozwoju szczepów niewrażliwych na penicylinę i obecne stopnie oporności różnią się w poszczególnych krajach europejskich, a stopień oporności zmieniał się także wraz z upływem czasu. Należy ponadto uwzględnić wiele szczepów bakterii umiarkowanie wrażliwych na penicylinę, co stwarza zapotrzebowanie na wysokie stężenie amoksycyliny. Natomiast w niektórych krajach poziom PRSP nie zmieniał się wraz z upływem czasu, a tendencje do powstawania szczepów *S. pneumoniae* niewrażliwych na penicylinę w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego i bakteriamiach nie potwierdziły zwiększenia stopnia niewrażliwości wraz z upływem czasu. Sugeruje to, że niższe dawki amoksycyliny, jak te stosowane w niektórych obecnie zatwierdzonych schematach dawkowania, są właściwe. Podmiot odpowiedzialny uznał, że dane PK/PD popierają kontynuowanie stosowania preparatów doustnych 2:1 i że preparaty te są nadal aktywne przeciwko wielu patogenom.

Proponując zestaw ujednoczonych wskazań do stosowania preparatów 2:1 i 4:1, podmiot odpowiedzialny wziął pod uwagę dane kliniczne, wartości T>MIC, lokalne i krajowe wytyczne oraz publikacje z recenzowanych czasopism naukowych. Istnienie preparatów o różnych stosunkach substancji czynnych daje przepisującemu lek możliwość wyboru podczas leczenia zakażeń, w zależności od charakteru zakażenia, czynników właściwych dla danego pacjenta oraz lokalnej lub regionalnej wrażliwości prawdopodobnych patogenów. Jednym z głównych czynników warunkujących skuteczność antybiotyków beta-laktamowych jest czas utrzymywania się stężenia leku powyżej minimalnego stężenia hamującego (T>MIC). Zostało to wykazane w badaniach *in vitro* i *in vivo* na różnych modelach zwierzęcych, a także potwierdzają to dane z badań klinicznych. Oporność *S. pneumoniae* na amoksycylinę w wielu państwach członkowskich jest obecnie niska – większość wartości MIC wynosi ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Na podstawie analizy profilu PK/PD przewiduje się, że preparat Augmentin 2:1 w postaci doustnej (250/125 mg) podawany trzy razy na dobę zapewni najwyższy stopień eradykacji szczepów *S. pneumoniae*, dla których wartości MIC amoksycyliny lub amoksycyliny z kwasem klawulanowego wynoszą ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, podczas gdy preparat 4:1 (500/125 mg) podawany trzy razy na dobę byłby skuteczny przeciw szczepom, dla których stężenia MIC wynoszą ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. Opublikowane dane PK/PK dla amoksycyliny wskazują więc stałą skuteczność przeciwko wielu patogenom przy stosowaniu doustnym preparatów Augmentin w dawce 250/125 mg (2:1) trzy razy na dobę i w dawce 500/125 mg (4:1) trzy razy na dobę.

Ponadto do przywrócenia wrażliwości tych izolatów na amoksycylinę wystarczą małe stężenia kwasu klawulanowego (0,12 mg/l). Dawka jednostkowa kwasu klawulanowego (125 mg) w preparatach 2:1 i 4:1 jest taka sama, jak w innych preparatach Augmentin do stosowania doustnego; stężenie to wystarcza do zahamowania docelowych beta-laktamaz. Dlatego dobową dawkę kwasu klawulanowego będzie zależna od częstości podawania, a nie od rodzaju preparatu. Podmiot odpowiedzialny uznał, że wszystkie dostępne dowody naukowe, dane z badań klinicznych, wartości T>MIC, wytyczne i publikacje wskazują, że preparaty Augmentin 2:1 i 4:1 są skuteczne w szerokim zakresie wskazań i zapewniają odpowiednią skuteczność kliniczną przeciwko kluczowym patogenom związanym z tymi zakażeniami. Dostępność preparatu 2:1 zapewnia klinicyście cenny antybiotyk o szerokim spektrum działania, odpowiedni do leczenia wielu zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci, zwłaszcza na obszarach o niskim stopniu oporności, na których docelowe organizmy pozostają wrażliwe na ten preparat. Podobnie preparat 4:1 jest dobrze ustalonym schematem leczenia stanowiącym cenną opcję leczenia łagodnych i umiarkowanych oraz ciężkich zakażeń w przypadkach, gdy oporność bakteryjna nie stanowi istotnego problemu.

CHMP uznał, że z uwagi na znane działania niepożądane kwasu klawulanowego i profil PK/PD tego inhibitora beta-laktamazy nie należy przekraczać dawki 125 mg podawanej trzy razy na dobę. Zatem maksymalna dawka dobową amoksycyliny dostarczana przy zastosowaniu preparatu o stosunku substancji czynnych 2:1 wynosi 750 mg. Zgodnie z danymi taka dawka dobową jest odpowiednia dla patogenów z $\text{MIC}_{90} \leq 1$ $\mu\text{g/ml}$, tj. dla patogenów, dla których T>MIC wynosi powyżej 40%. W związku z tym preparat 2:1 jest właściwy na obszarach, na których obecnie nie ma problemów z opornością paciorkowców na penicylinę. CHMP wyraził obawy dotyczące przyszłych procedur zdecentralizowanych/wzajemnego uznania, na podstawie których państwa członkowskie

nieposiadające preparatów 2:1 i borykające się z problemem paciorkowców niewrażliwych na penicylinę, mogą być poproszone o ich zatwierdzenie. W celu uniknięcia takiej sytuacji CHMP stwierdził, że:

*„Nie wszystkie możliwe preparaty produktu Augmentin są odpowiednie do stosowania we wszystkich państwach członkowskich UE. Wybór preparatów do stosowania w danym państwie członkowskim UE powinien być uzależniony od występowania określonych typów oporności bakteryjnej, które znacznie różnią się w poszczególnych państwach UE i niewątpliwie będą zmieniać się wraz z upływem czasu. Dlatego też jakiegokolwiek przyszłe wnioski o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Augmentin powinny być poparte omówieniem stosowności zastosowania tych specyficznych preparatów w wybranym zainteresowanym państwie członkowskim. W szczególności należy ocenić częstość występowania w zainteresowanym państwie członkowskim paciorkowców niewrażliwych na penicylinę oraz stosowność dawki amoksycyliny dostarczanej przez kandydujący preparat do zwalczania tych organizmów. Na przykład tabletki 250/125 mg nie są odpowiednie do stosowania w tych państwach członkowskich UE, w których powszechnie występuje niewrażliwy lub oporny na penicylinę *Streptococcus pneumoniae*. Wynika to z faktu, że dobową dawkę amoksycyliny dostarczana w tym preparacie (750 mg) jest niedostateczna, aby zwalczyć te bakterie. Nie zaleca się także uzyskiwania wyższych dawek dobowych amoksycyliny poprzez podwajanie liczby podawanych tabletek 250/125 mg, ponieważ mogłoby to doprowadzić do podania niepotrzebnie wysokich dawek kwasu klawulanowego. Należałoby zatem wybrać inny preparat Augmentin”.*

CHMP uwzględnił także dyskusję dotyczącą wskazań wspólnych dla preparatów 2:1, 4:1, 7:1 i 8:1 i ostatecznie uzgodniono następujące ujednoczone sformułowania do zamieszczenia w ujednoczonych ChPL, które zostały przyjęte przez CHMP:

- *ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane);*
- *zapalenie pęcherza moczowego;*
- *odmiedniczkowe zapalenie nerek;*
- *zapalenie tkanki podskórnej;*
- *ugryzienia przez zwierzęta;*
- *ciężkie ropnie okołozębowe z rozprzestrzeniającym się zapaleniem tkanki podskórnej.*

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 4:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Do dziś preparat 4:1 został zatwierdzony w wielu krajach w Europie, a dawka trzy razy na dobę zatwierdzona w 1984 r. została poparta wynikami badań klinicznych u dzieci i dorosłych. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obecnie zatwierdzone wskazania i omówił w szczególności wskazania w zakażeniach układu moczowo-płciowego, zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, zakażeniach układu oddechowego i zakażeniach skóry i tkanek miękkich, przytaczając fragmenty wielu badań klinicznych i wytycznych zalecających stosowanie preparatu 4:1. Podmiot odpowiedzialny uznał, że leczenie preparatem Augmentin 4:1 znajduje poparcie w proponowanych wskazaniach i daje pacjentom i przepisującym lek wartościową opcję leczenia łagodnych i umiarkowanych oraz ciężkich zakażeń na obszarach, na których oporność bakterii nie stanowi istotnego problemu. Podmiot odpowiedzialny omówił argumenty przedstawione dla preparatu 2:1, uznając, że preparat doustny ze stosunkiem substancji czynnych 4:1 jest aktywny wobec wielu patogenów i jego stosowanie jest uzasadnione.

CHMP zgodził się z głównym stwierdzeniem przedstawionym przez podmiot odpowiedzialny, jednak nowe badania porównujące skuteczność preparatów 4:1 i 8:1 wskazują na wyraźną niższość preparatu 4:1 w przypadkach, gdy czynnikami wywołującymi zakażenie są bakterie o wyższych wartościach MIC. W odniesieniu do wskazań już omawianych dla preparatu 2:1, jedyną różnicą jest zwiększenie dawki amoksycyliny do 0,5 g trzy razy na dobę (u osób dorosłych). Zwiększenie dawki amoksycyliny wyraźnie sprawia, że preparat o tym stosunku jest bardziej odpowiedni niż preparat o stosunku 2:1 i może być właściwy w niektórych wskazaniach, przynajmniej na niektórych obszarach. Największym problemem są znaczne regionalne, a nawet lokalne różnice na obszarze Europy i na terenie

poszczególnych krajów. Podmiot odpowiedzialny przedstawił powszechną dyskusję dotyczącą przesłanek do stosowania preparatów Augmentin 2:1 i 4:1. Preparat 4:1 został dodatkowo omówiony przez CHMP, który zwrócił uwagę, że maksymalna dostarczona dawka dobową amoksycyliny wynosi 1500 mg. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny ta dawka dobową jest odpowiednia wyłącznie dla patogenów, dla których MIC₉₀ wynosi ≤ 2 µg/ml, tj. tylko w stosunku do patogenów, dla których T>MIC wynosi $\geq 40\%$. Preparat 4:1 jest zatem uznawany za nieskuteczny przeciwko szczepom *S. pneumoniae* opornym na penicylinę.

CHMP uwzględnił także dyskusję dotyczącą wskazań wspólnych dla preparatów 2:1, 4:1, 7:1 i 8:1 i ostatecznie uzgodniono następujące ujednolicone sformułowania do zamieszczenia w ujednoliconych ChPL, które zostały przyjęte przez CHMP:

- *ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane);*
- *ostre zapalenie ucha środkowego;*
- *zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);*
- *pozaszpitalne zapalenie płuc;*
- *zapalenie pęcherza moczowego;*
- *odmiedniczkowe zapalenie nerek;*
- *zakażenia skóry i tkanek miękkich, w szczególności: zapalenie tkanki podskórnej, ugryzienia przez zwierzęta, ciężkie ropnie okołozębowe z rozszerzającym się zapaleniem tkanki podskórnej;*
- *zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie szpiku i kości.*

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 7:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Preparat 7:1 został opracowany na potrzeby dawkowania dwa razy na dobę w celu zwiększenia wygody i tym samym zachowania zgodności z pierwotnym schematem dawkowania trzy razy na dobę. Powodem tego była niewygodność związana z koniecznością przyjęcia dawki w połowie dnia, jak również to, że dawkowanie dwa razy dziennie stało się bardziej powszechne niż dawkowanie trzy razy dziennie. Preparat o takim stosunku został zatwierdzony w latach 90. XX w. Zarówno w postaci dla osób dorosłych, jak i w zawieszynie do stosowania u dzieci, dawka jednostkowa kwasu klawulanowego pozostała niezmienną. Obecnie jest jednak stosowana dwa razy na dobę, a nie trzy razy na dobę, co nadal skutecznie zabezpiecza amoksycylinę przed działaniem beta-laktamaz. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obecnie zatwierdzone wskazania, omawiając w szczególności stosowanie w zakażeniach skóry i tkanek miękkich i nawracających zapaleniach migdałków podniebiennych, zapaleniu ucha środkowego, zapaleniu zatok obocznych nosa, zakażeniach dolnych dróg oddechowych i zakażeniach układu moczowego oraz w zakażeniach górnych dróg oddechowych i zakażeniach układu moczowo-płciowego, a także omówił profil PK/PD, wykazując równoważność bakteriologiczną preparatów stosowanych dwa razy dziennie i trzy razy dziennie. Podmiot odpowiedzialny uznał, że stosowanie preparatu 7:1 jest dobrze ustalone w praktyce klinicznej i wymienił wytyczne, w których zaleca się stosowanie preparatu Augmentin, stwierdzając, że dostępność preparatu 7:1 daje klinicyście wartościowy antybiotyk o szerokim spektrum działania, odpowiedni do leczenia różnych zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci. Wskazania są poparte danymi klinicznymi, wartościami T>MIC i publikacjami w recenzowanych czasopiśmie.

CHMP uwzględnił także dyskusję dotyczącą wskazań wspólnych dla preparatów 2:1, 4:1, 7:1 i 8:1 i ostatecznie uzgodniono następujące ujednolicone sformułowania do zamieszczenia w ujednoliconych ChPL, które zostały przyjęte przez CHMP:

- *ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane);*
- *ostre zapalenie ucha środkowego;*
- *zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);*
- *pozaszpitalne zapalenie płuc;*
- *zapalenie pęcherza moczowego;*
- *odmiedniczkowe zapalenie nerek;*

- zakażenia skóry i tkanek miękkich, w szczególności: zapalenie tkanki podskórnej, ugryzienia przez zwierzęta, ciężkie ropnie okołozębowe z rozszerzającym się zapaleniem tkanki podskórnej;
- zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie szpiku i kości.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 8:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Preparat Augmentin o stosunku 8:1 został zatwierdzony w 1990 r. Opracowano go w związku z obawami dotyczącymi zwiększonego występowania opornych szczepów *S. pneumoniae* we Francji, zwłaszcza w populacji małych dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego. W tamtym czasie w leczeniu zakażeń u dzieci często stosowano preparat Augmentin 4:1. Niższa dawka amoksycyliny zawarta w preparacie o stosunku 4:1 została uznana za niewystarczającą, aby uzyskać stężenie MIC amoksycyliny potrzebne do eradykacji szczepów *S. pneumoniae* o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obecnie zatwierdzone wskazania i omówił dane z badań klinicznych dotyczących leczenia zapalenia ucha środkowego i zakażeń górnych dróg oddechowych przeprowadzonych z udziałem dzieci i dorosłych, wskazujące na równoważność biologiczną schematu z preparatem 8:1 u dorosłych i schematu z preparatem 8:1 u dzieci oraz skuteczność preparatu 8:1 stosowanego dwa razy dziennie u dorosłych. W rezultacie ten schemat dawkowania stał się obecnie dobrze ustalony we Francji w leczeniu zakażeń dróg oddechowych u dorosłych, takich jak pozaszpitalne zapalenie płuc, przypadki zaostrzenia w przebiegu przewlekłego zapalenia oskrzeli, ostre zapalenie oskrzeli, ostre zapalenie ucha środkowego i zapalenie zatok obocznych nosa. Podmiot odpowiedzialny wymienił także wiele opublikowanych badań i omówił inne wskazania, takie jak zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia kości i stawów, zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zapalenie narządów miednicy, zakażenia układu moczowego i zakażenia stomatologiczne. Podmiot odpowiedzialny omówił też profil PK/PD preparatu 8:1, stwierdzając, że na podstawie wartości $T > MIC$ w stanie stabilnym można przewidywać, że preparat ten stosowany trzy razy na dobę zapewni maksymalną eradykację szczepów *S. pneumoniae* przy stężeniach MIC amoksycyliny lub amoksycyliny z kwasem klawulanowym $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ i może mieć określoną skuteczność przeciwko szczepom z MIC $4 \mu\text{g/ml}$. W przypadku ciężkich zakażeń i w przypadku patogenów o wyższych MIC preparat 8:1 jest aktywny przeciwko wielu patogenom docelowym. Podmiot odpowiedzialny uznał, że w leczeniu niektórych zakażeń stosowanie preparatu 8:1 może być bardziej właściwe niż preparatu 4:1, a wyniki badań *in vivo* potwierdzają przewidywania na podstawie profilu PK/PD, że preparat Augmentin 8:1 będzie skuteczny w zakażeniach wywołanych przez *S. pneumoniae* z wysokimi MIC amoksycyliny (2–4 $\mu\text{g/ml}$).

CHMP uznał, że preparat 8:1 jest porównywalny z preparatem 7:1 w odniesieniu do danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. CHMP uwzględnił także dyskusję dotyczącą wskazań wspólnych dla preparatów 2:1, 4:1, 7:1 i 8:1 i ostatecznie uzgodniono następujące ujednocnione sformułowania do zamieszczenia w ujednoczonych ChPL, które zostały przyjęte przez CHMP:

- *ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane);*
- *ostre zapalenie ucha środkowego;*
- *zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);*
- *pozaszpitalne zapalenie płuc;*
- *zapalenie pęcherza moczowego;*
- *odmiedniczkowe zapalenie nerek;*
- *zakażenia skóry i tkanek miękkich, w szczególności: zapalenie tkanki podskórnej, ugryzienia przez zwierzęta, ciężkie ropnie okołozębowe z rozszerzającym się zapaleniem tkanki podskórnej;*
- *zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie szpiku i kości.*

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 14:1 (PREPARAT DOUSTNY – POSTAĆ O PODWYŻSZONEJ MOCY)

Augmentin ES (o podwyższonej mocy) w postaci zawiesiny pediatrycznej został opracowany z wykorzystaniem badań klinicznych dotyczących zapalenia ucha środkowego i danych dotyczących profilu PK/PD z modeli zwierzęcych w celu lepszej eradykacji penicylioopornych szczepów *S. pneumoniae* (PRSP) z MIC penicyliny ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$. Preparat ten spełnia medyczną potrzebę ustaloną w wytycznych leczenia, w których zalecano stosowanie zwiększonej dawki amoksycyliny w leczeniu zakażeń układu oddechowego, zwłaszcza na obszarach o wysokim występowaniu oporności *S. pneumoniae*, zwłaszcza PRSP. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obecnie zatwierdzone wskazania i omówił zakażenia układu oddechowego, ostre zapalenie ucha środkowego, pozaszpitalne zapalenie płuc, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, zapalenie zatok obocznych nosa, zakażenia skóry i tkanek miękkich i zakażenia układu moczowego. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na usunięcie wskazania w zakażeniach skóry i tkanek miękkich oraz w zapaleniu gardła i migdałków podniebiennych, a także w pierwotnie proponowanym zakażeniu dolnych dróg oddechowych.

Preparat Augmentin ES (14:1) został opracowany w oparciu o dane PK/PD oraz wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Zapewnia on zwiększoną dawkę amoksycyliny do stosowania dwa razy na dobę przy takiej samej dawce kwasu klawulanowego, jak w istniejącym preparacie Augmentin 7:1. Podmiot odpowiedzialny rozważył wskazania poparte danymi klinicznymi, danymi PK/PD oraz publikacjami naukowymi i tym samym odpowiednie dla preparatu o takim stosunku substancji czynnych. CHMP zauważył, że preparat Augmentin ES został oceniony w populacji pediatrycznej w przetrwałym lub nawracającym ostrym zapaleniu ucha środkowego pod kątem ryzyka rozwoju szczepów wytwarzających beta-laktamazy lub *S. pneumoniae* o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. Ze względu na występowanie takich opornych na leki patogenów ten zawierający wysoką dawkę preparat mógłby zostać zatwierdzony w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Jednak z powodu tego, że nie przedstawiono dokumentacji popierającej wskazania inne niż ostre zapalenie ucha środkowego i pozaszpitalne zapalenie płuc, pozostałe wskazania powinny zostać usunięte. Podmiot odpowiedzialny przyznał, że w programie badań fazy III badano tylko ostre zapalenie ucha środkowego, a inne wskazania, takie jak: pozaszpitalne zapalenie płuc, ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich, zostały przeniesione w oparciu o profil PK/PD, ponieważ wyniki badań dotyczących ostrego zapalenia ucha środkowego wykazały, iż na podstawie profilu PK/PD można przewidzieć rokowanie kliniczne. Podmiot odpowiedzialny przedstawił wyczerpujące uzasadnienie w celu utrzymania wskazania w ostrym zapaleniu zatok obocznych nosa.

CHMP uznał, że z powodu braku danych dotyczących skuteczności nie można poprzeć przeniesienia skuteczności w ostrym zapaleniu ucha środkowego na skuteczność w ostrym zapaleniu zatok obocznych nosa. Odnośnie do pozaszpitalnego zapalenia płuc preparat 14:1 jest uznawany za wystarczająco aktywny przeciwko PRSP. Pomimo braku danych klinicznych dotyczących skuteczności w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dzieci, przeniesienie wskazania na podstawie doświadczeń u osób dorosłych uznano za możliwe. Uznano także, że stosowanie preparatu Augmentin powinno zostać ograniczone do wskazań, w których potrzebne są oba składniki. Ponieważ preparat Augmentin ES był oceniany w leczeniu zakażeń wywołanych przez odporne na penicylinę szczepy *S. pneumoniae*, utrzymano twierdzenie, w którym informuje się lekarzy przepisujących lek, że przedmiotowy preparat o takim stosunku jest właściwy do stosowania w leczeniu zakażeń, które są wywołane lub przypuszcza się, że są wywołane przez odporne na penicylinę szczepy *S. pneumoniae*. Ostatecznie uzgodniono następujące ujednoczone sformułowanie do zamieszczenia w ujednoczonych ChPL, które zostało przyjęte przez CHMP:

*„Preparat Augmentin jest wskazany u dzieci w wieku trzech miesięcy i starszych o masie ciała poniżej 40 kg w leczeniu następujących zakażeń wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez oporny na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):*

- *ostre zapalenie ucha środkowego;*
- *pozaszpitalne zapalenie płuc”.*

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 16:1 (PREPARAT DOUSTNY – POSTAĆ O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU)

Po wprowadzeniu schematów dawkowania preparatu Augmentin trzy razy na dobę i dwa razy na dobę oporność patogenów wywołujących zakażenia dróg oddechowych na penicylinę wyraźnie wzrosła. W wielu wytycznych odnoszących się do takich wskazań, jak pozaszpitalne zapalenie płuc i ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa, zaleca się w związku z tym wyższe dawki amoksycyliny, aby zagwarantować, że eradykacja opornych patogenów wywołujących zakażenia będzie kontynuowana, a możliwość ich rozprzestrzeniania będzie ograniczana. W związku z tym opracowano preparat Augmentin SR (o przedłużonym uwalnianiu), aby spełnić tę nową potrzebę medyczną. Preparat Augmentin SR jest farmakokinetycznie wzmocnionym preparatem opracowanym w celu maksymalizacji PK/PD i zapewnienia skuteczniejszego leczenia przeciwko patogenom o zmniejszonej wrażliwości na amoksycylinę i penicylinę, a zwłaszcza przeciwko *S. pneumoniae*. Tabletkę zawiera amoksycylinę o natychmiastowym uwalnianiu w postaci trójwodzianu (562,5 mg), warstwę kwasu klawulanowego (62,5 mg) oraz jedną warstwę soli sodowej amoksycyliny o przedłużonym uwalnianiu (437,5 mg). Właściwości farmakokinetyczne kwasu klawulanowego są takie same, jak w przypadku konwencjonalnych preparatów Augmentin. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obecnie zatwierdzone wskazania dla preparatu Augmentin SR i szczegółowo omówił szereg wskazań oraz profil PK/PD, twierdząc, że dane *in vivo* popierają skuteczność preparatu Augmentin SR w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* o wysokich stężeniach MIC amoksycyliny (4–8 µg/ml). Podmiot odpowiedzialny uznał, że wyniki badań fazy III potwierdzają zakładaną skuteczność preparatu Augmentin SR w sytuacjach klinicznych i zacytował liczne wytyczne ustalające stosowanie preparatu Augmentin SR w praktyce klinicznej.

CHMP zauważył, że podczas opracowywania leku o tym stosunku substancji czynnych zastosowano zasady PK/PD, ale nie przeprowadzono prawdziwych analiz PK/PD w klinicznej bazie danych. Podmiot odpowiedzialny odpowiedział, że Augmentin SR został opracowany w celu spełnienia niezaspokojonej potrzeby medycznej (eradykacja opornego na penicylinę *S. pneumoniae*, dla którego stężenia MIC penicyliny wynoszą ≥ 2 µg/ml w zakażeniach układu oddechowego) i że w programie rozwoju klinicznego zawarto badania PK do oceny zwiększonych właściwości farmakodynamicznych. W przeglądzie danych wykazano kliniczne korzyści preparatu o przedłużonym uwalnianiu, co dało podstawy naukowe do zatwierdzenia obecnych krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Augmentin SR. Podmiot odpowiedzialny przedstawił wyczerpujące podsumowanie głównych ocenionych badań oraz dodatkowe uzasadnienia i dane na poparcie wskazań w pozaszpitalnym zapaleniu płuc, ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok obocznych nosa i zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli. Podmiot odpowiedzialny uznał, że podczas stosowania empirycznego wykazano bakteriologiczną i kliniczną skuteczność preparatu Augmentin SR w zakażeniach wywołanych przez wrażliwe i oporne główne patogeny dróg oddechowych. Wykazano, że lek jest bardzo przydatny na obszarach o wysokim stopniu występowania opornego na amoksycylinę lub wiele leków *S. pneumoniae* i u wybranych pacjentów (tj. w przypadkach izolatów *S. pneumoniae*, dla których wartości MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub bez niego wynoszą do 4 µg/ml łącznie).

CHMP uznał przesłanki naukowe i teoretyczne ustalenia PK/PD warunkujące opracowanie tego preparatu, a także fakt, że jest on przeznaczony wyłącznie do leczenia zakażeń wywołanych przez PRSP. Wskazanie w pozaszpitalnym zapaleniu płuc znajduje poparcie, ale wskazania w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok obocznych nosa i zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli wymagają dalszego omówienia. Zwrócono uwagę, że zalecane dawkowanie preparatu 16:1 daje dawkę dobową amoksycyliny 4 g i kwasu klawulanowego 250 mg, co prowadzi do powstania stężenia w surowicy skutecznego nawet przeciwko PRSP. Preparat 16:1 powinien więc być skuteczny we wszystkich wskazaniach, w których wykazano skuteczność innych preparatów. Ponieważ jednak dane z badań klinicznych ograniczają się głównie do danych pochodzących od pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc ze schorzeniami współistniejącymi, CHMP ograniczył wskazanie do pozaszpitalnego zapalenia płuc. Ponadto stosowanie preparatu Augmentin należy ograniczyć do wskazań, w których potrzebne są oba składniki. Ponieważ preparat Augmentin SR został opracowany, klinicznie sprawdzony i zatwierdzony do leczenia PRSP, utrzymano twierdzenie informujące

przepisujących lek, że dany preparat jest odpowiedni do stosowania w leczeniu zakażeń, które są wywołane lub przypuszcza się, że są wywołane przez oporne na penicylinę szczepy *S. pneumoniae*. Ostatecznie uzgodniono następujące ujednolicone sformułowanie do zamieszczenia w ujednoliconych ChPL, które zostało przyjęte przez CHMP:

*„Preparat Augmentin jest wskazany u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszej w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego lub uznanego za prawdopodobnie wywołane przez oporny na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (patrz punkt 5.1).*

Należy zapoznać się z oficjalnymi wytycznymi dotyczącymi właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych”.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATU AUGMENTIN 5:1 I 10:1 (PREPARAT DO STOSOWANIA DOŻYLNEGO)

Augmentin w postaci do stosowania dożylnego jest zalecany w leczeniu zakażeń, w przypadku których uznano, że wymagają one dożylnego podawania leku z uwagi na ich ciężkość lub w przypadkach nietolerancji leczenia doustnego przez pacjenta. Opracowano dwa preparaty do stosowania dożylnego – ze stosunkami substancji czynnych 5:1 i 10:1. Te dwa preparaty zapewniają elastyczność dawkowania amoksycyliny i jednocześnie dostarczają odpowiednią dawkę kwasu klawulanowego. Podmiot odpowiedzialny przedstawił porównawcze i nieporównawcze badania kliniczne, w których ustalono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność, a także przedstawił oceniane wskazania. Wyniki badań wskazują, że dawka 1,2 g (1000/200 mg; 5:1) stosowana trzy razy dziennie była ogólnie odpowiednia do prowadzenia leczenia oraz że w wielu przypadkach po leczeniu dożylnym następowało leczenie preparatem doustnym. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obszerny zestaw danych na poparcie stosowania dożylnego preparatu Augmentin, zawierający badania i przegląd artykułów potwierdzających skuteczność zarówno leczenia dożylnego, jak i leczenia dożylnego kontynuowanego doustnie za pomocą preparatu Augmentin w zakażeniach dolnych dróg oddechowych.

CHMP zasadniczo zgodził się z wnioskiem podmiotu odpowiedzialnego, ale przedyskutował wskazania w zakażeniach dolnych dróg oddechowych, zakażeniach górnych dróg oddechowych, zakażeniach układu moczowego, zakażeniach ginekologicznych, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zakażeniach kości i stawów oraz w profilaktyce zakażeń podczas zabiegów chirurgicznych i ostatecznie uzgodniono i przyjęto następujące ujednolicone sformułowanie do zamieszczenia w ujednoliconych ChPL:

- *ciężkie zakażenia ucha, nosa i gardła (takie jak zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia okołomigdałkowe, zapalenie nagłośni i zapalenie zatok obocznych nosa, którym towarzyszą poważne objawy przedmiotowe i podmiotowe);*
- *zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);*
- *pozaszpitalne zapalenie płuc;*
- *zapalenie pęcherza moczowego;*
- *odmiedniczkowe zapalenie nerek;*
- *zakażenia skóry i tkanek miękkich, w szczególności zapalenie tkanki podskórnej, ugryzienia przez zwierzęta, ciężkie ropnie okołozębowe z rozszerzającym się zapaleniem tkanki podskórnej;*
- *zakażenia kości i stawów, a w szczególności zapalenie szpiku i kości;*
- *zakażenia w obrębie jamy brzusznej;*
- *zakażenia narządów płciowych u kobiet.*

Profilaktyka zakażeń związanych z dużymi zabiegami chirurgicznymi u pacjentów dorosłych, takimi jak zabiegi na:

- *przewodzie pokarmowym;*
- *miednicy;*

- *głowie i szyi;*
- *drogach żółciowych.*

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

Istnienie wielu preparatów Augmentin o różnych stosunkach amoksycyliny do kwasu klawulanowego umożliwia przepisującemu lek zmianę dawki każdego składnika oddzielnie i zapewnia wygodę złożonej tabletki lub iniekcji. Założeniem jest zachowanie stałej zawartości kwasu klawulanowego w każdej jednostkowej dawce preparatu Augmentin przy zmieniającej się zawartości amoksycyliny w zależności od ciężkości zakażenia, miejsca zakażenia (i wynikającego prawdopodobnego spektrum patogenów) i lokalnego modelu wrażliwości prawdopodobnych patogenów na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. W celu opracowania ujednoczonych zaleceń dawkowania we wszystkich państwach dla każdego preparatu zaproponowano dawkę standardową i dawkę wyższą do stosowania zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stosowanie wyższych dawek może być właściwe w niektórych wskazaniach i w regionach z częstszym występowaniem organizmów opornych, nawet jeśli zakażenie nie jest określone jako „ciężkie”. Dlatego podczas ustalania właściwej całkowitej dawki dobowej amoksycyliny w zakażeniach o różnym nasileniu zalecenia częściowo się pokrywają, co umożliwi lekarzowi wybranie najbardziej odpowiedniego schematu dawkowania na potrzeby indywidualnego pacjenta (wiek, masa ciała, czynność nerek). Zalecenia do stosowania u dzieci zostały ujednoczone w zależności od przedziałów masy ciała, a nie wieku, z jednym wyjątkiem dotyczącym dolnej granicy wieku u bardzo młodych pacjentów. Uproszczono i ujednoczono także zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Dodano także sformułowania dotyczące preparatów zawierających 125 mg kwasu klawulanowego na dawkę, stanowiące, że jeśli wymagana jest wyższa dawka dobowe amoksycyliny, zaleca się stosowanie preparatu Augmentin o innym stosunku substancji czynnych, aby uniknąć podawania niepotrzebnie wysokich dawek kwasu klawulanowego. Poniżej przedstawiono wszystkie omówienia dla poszczególnych preparatów Augmentin.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 2:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Preparat o takim stosunku nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat. U dorosłych wyższe dawki są zalecane w cięższych zakażeniach, takich jak przewlekłe i nawracające zakażenia układu moczowego i zakażenia dolnych dróg oddechowych. U dzieci wyższe dawki są zalecane w takich zakażeniach, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok obocznych nosa, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia układu moczowego. CHMP zgodził się na zalecenia dawkowania w zależności od przedziału masy ciała u dzieci oraz na propozycję różnych schematów dawkowania, biorąc pod uwagę argument, że „wybór schematu dawkowania zależy od dominującego stopnia oporności oraz czynników takich, jak ciężkość zakażenia”. Jednak w świetle wyników najnowszych badań CHMP zamieścił twierdzenie, że schematy z niższymi dawkami (2:1 i 4:1) nie są odpowiednie do stosowania w przypadku występowania wysokiego ryzyka, że domniemane patogeny mają zmniejszoną wrażliwość lub są odporne na antybiotyki beta-laktamowe, co nie jest wynikiem wpływu beta-laktamaz wrażliwych na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Zmieniono punkt dotyczący dawki dobowej w celu poprawy jego czytelności. Zmieniono tekst dotyczący dawkowania, podając wytyczne dawkowania podczas stosowania zawiesiny Augmentin u dzieci w wieku powyżej 6 lat i o masie ciała poniżej 40 kg. CHMP różnicował także tabletki 2:1 (i tabletki rozpuszczalne) i proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dolną granicą stosowania tabletek jest masa ciała równa 40 kg na podstawie minimalnej dawki (250/125 mg trzy razy dziennie), podczas gdy dolna granica wieku jest ograniczona do 6 lat na podstawie obecnie zatwierdzonych preparatów 2:1.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 4:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Brak dostępnych danych dotyczących dawek wyższych niż 40/10 mg/kg masy ciała u dzieci w wieku poniżej 2 lat. U dorosłych wyższe dawki są zalecane w ciężkich zakażeniach, takich jak przewlekłe i nawracające zakażenia układu moczowego i zakażenia dolnych dróg oddechowych. U dzieci wyższe

dawki są zalecane w takich zakażeniach, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok obocznych nosa, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia układu moczowego. Ogólnie CHMP zgodził się z zaleceniem dawkowania w zależności od przedziałów masy ciała u dzieci oraz na propozycję różnych schematów dawkowania, biorąc pod uwagę argument, że „wybór schematu dawkowania jest zależny od dominującego modelu oporności oraz (w niektórych państwach członkowskich) czynników takich jak ciężkość zakażenia”. Jednak w świetle wyników najnowszych badań CHMP zamieścił twierdzenie, że schematy z niższymi dawkami (2:1 i 4:1) nie są odpowiednie do stosowania w przypadku występowania wysokiego ryzyka, że domniemane patogeny mają zmniejszoną wrażliwość lub są odporne na antybiotyki beta-laktamowe, co nie jest wynikiem wpływu beta-laktamaz wrażliwych na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Zmieniono punkt dotyczący dawki dobowej w celu poprawy jego czytelności.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 7:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących dawek wyższych niż 45/6,4 mg/kg/dobę u dzieci w wieku poniżej 2 lat i dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji. U dorosłych zaleca się wyższe dawki w ciężkich zakażeniach, takich jak przewlekłe i nawracające zakażenia układu moczowego i zakażenia dolnych dróg oddechowych. U dzieci wyższe dawki zaleca się w takich zakażeniach, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok obocznych nosa, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia układu moczowego. Ogólnie CHMP uzgodnił i dodał twierdzenie odzwierciedlające schemat dawkowania zaproponowany na podstawie profilu PK/PD i występowania oporności w Europie.

Treść sformułowania dotyczącego dawki dobowej została zmieniona w celu poprawy jej czytelności. Odzwierciedlono dostępne dane na poparcie schematów dawkowania dwa razy dziennie i trzy razy dziennie, a jako standardowe dawkowanie ustanowiono schemat leczenia dwa razy dziennie, podczas gdy schemat dawkowania trzy razy dziennie został określony jako dawka wyższa *do stosowania w szczególności w zakażeniach, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok obocznych nosa, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia układu moczowego*, co zapewniło przepisującemu lek elastyczność w zakresie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu dawkowania w oparciu o czynniki kliniczne i regionalne.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 8:1 (PREPARAT DOUSTNY)

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji. U dorosłych wyższe dawki są zalecane w ciężkich zakażeniach, takich jak przewlekłe i nawracające zakażenia układu moczowego i zakażenia dolnych dróg oddechowych. U dzieci w wieku 1 miesiąca i starszych wyższe dawki są zalecane w przypadku cięższych zakażeń. CHMP zalecił usunięcie zalecenia podwajania dawek preparatów 2:1 i 4:1 na korzyść stosowania wyższych dawek amoksycyliny w stosunku do kwasu klawulanowego w preparatach takich jak 7:1 i 8:1.

Brak jest danych na poparcie szczególnego twierdzenia dotyczącego dopuszczalnej maksymalnej dawki dobowej kwasu klawulanowego. Ponieważ dawka dobową 375 mg jest uznana za dostatecznie hamującą wrażliwe beta-laktamazy, proponowane twierdzenie zostało uznane za lepiej odzwierciedlające sytuację niż twierdzenie określające maksymalną dawkę dobową. CHMP zgodził się z tym, ponieważ powinno to doprowadzić do standardowej dobowej dawki kwasu klawulanowego dla wszystkich preparatów zawierających 125 mg kwasu klawulanowego w jednej dawce. Nie należy przekraczać standardowej dawki dobowej, która w rzeczywistości jest maksymalną dawką dobową zapewniającą bezpieczne stosowanie preparatu Augmentin. Standardowe dawkowanie to trzy razy na dobę i CHMP ograniczył stosowanie niższych dawek do zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz łagodnego zapalenia zatok obocznych nosa.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 14:1 (PREPARAT DOUSTNY – POSTAĆ O PODWYŻSZONEJ MOCY)

Augmentin 14:1 został opracowany specjalnie do stosowania u dzieci (o masie ciała poniżej 40 kg), w przypadku gdy wymagane są wyższe stężenia amoksycyliny, ale z tą samą dawką jednostkową kwasu klawulanowego. Zalecenia dotyczące dawkowania dla preparatu Augmentin ES są poparte danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w ostrym zapaleniu ucha środkowego. Zawiesinę Augmentin ES należy stosować w dawce 90/6,4 mg/kg/dobę w dwóch dawkach z przerwą 12-godzinną przez 10 dni. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 16:1 (PREPARAT DOUSTNY – POSTAĆ O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU)

Augmentin 16:1 został opracowany i przebadany w szczególnych wskazaniach u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszej, w przypadku gdy wymagane są wyższe stężenia amoksycyliny w stosunku do kwasu klawulanowego. Zalecenia dotyczące dawkowania dla preparatu Augmentin SR są poparte obszernymi danymi pochodzącymi z badań klinicznych dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Augmentin SR odgrywa ważną rolę w leczeniu zakażeń, zwłaszcza w państwach i na obszarach o wysokim poziomie oporności *S. pneumoniae*. Podmiot odpowiedzialny omówił schemat leczenia i stwierdził, że mechanizm hamowania bakteryjnych beta-laktamaz przez kwas klawulanowy jest inny niż amoksycyliny: o ile amoksycyлина jest środkiem wysoko bakteriobijącym, który działa poprzez wiązanie się z jednym lub większą liczbą białek wiążących penicyliny (PBS) i biorących udział w syntezie ściany komórkowej, o tyle kwas klawulanowy jest kompetycyjnym nieodwracalnym inhibitorem pewnych wewnątrzkomórkowych bakteryjnych beta-laktamaz i zapobiega inaktywacji amoksycyliny przez te enzymy. Skuteczna eradykacja organizmów wytwarzających beta-laktamazę przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym zależy zatem od skutecznego wstępnego zahamowania beta-laktamazy przez kwas klawulanowy. Ponadto istnienie wpływu po zahamowaniu beta-laktamazy (PLIE) stanowi dalsze poparcie dla wniosku, że hamujący wpływ kwasu klawulanowego przeciwko beta-laktamazom utrzymuje się w znacznym stopniu po zniknięciu kwasu klawulanowego z surowicy. Badania kliniczne w pozaszpitalnym zapaleniu płuc i ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok obocznych nosa potwierdzają skuteczność preparatu Augmentin SR w leczeniu zakażeń wywołanych przez wytwarzający beta-laktamazę *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Podmiot odpowiedzialny uznał, że dostępne dane potwierdzają, iż schemat leczenia preparatem Augmentin SR zawiera wystarczającą ilość kwasu klawulanowego, aby zapewnić pełne zabezpieczenie przed beta-laktamazami *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. CHMP zgodził się, że dawka 125 mg kwasu klawulanowego dwa razy na dobę jest uważana za odpowiednią do zahamowania beta-laktamazy *H. influenzae* i *M. catarrhalis*.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 5:1 (PREPARAT DO STOSOWANIA DOŻYLNIEGO)

Profilaktyka w czasie zabiegów chirurgicznych za pomocą preparatu Augmentin stosowanego dożylnie powinna mieć na celu zabezpieczenie pacjenta w okresie, kiedy istnieje ryzyko zakażenia. Wyraźne kliniczne objawy zakażenia podczas operacji będą wymagać normalnego cyklu leczenia dożylnego lub doustnego po operacji. CHMP zgodził się na usunięcie wzmianki o dodaniu samej amoksycyliny do preparatu 5:1, ponieważ preparat 10:1 zapewnia odpowiednią alternatywę. Podmiot odpowiedzialny zaproponował, że częstość podawania ponad trzy razy na dobę (co 8 godzin) jest właściwa w niektórych państwach członkowskich w zależności od rodzaju zakażenia lub zabiegu chirurgicznego. CHMP nie zgodził się z tym stwierdzeniem, ponieważ ograniczenie do trzech razy na dobę jest oparte na maksymalnej dawce dobowej kwasu klawulanowego, której nie należy przekraczać bez wyraźnych uzasadnień naukowych.

Oceniono schemat dawkowania co 12 godzin dla preparatu 5:1 w leczeniu zakażeń; w większości badań klinicznych oceniano schemat dawkowania trzy razy na dobę. Ponadto dawkowanie dwa razy na dobę preparatu 5:1 u dorosłych (o masie ciała ≥ 40 kg) nie zapewniłoby odpowiedniego PK/PD,

a parametry farmakokinetyczne dla dożylniej dawki 1,2 g nie zostały ustalone. Jednakże przy dożylnym stosowaniu 1,1 g amoksycyliny z kwasem klawulanowym trzy razy na dobę $T > MIC$ zostało określone na 40% w przerwie pomiędzy dawkami dla patogenów z MIC do 4 µg/ml. Schemat leczenia dwa razy na dobę prawdopodobnie nie zapewniłby wymaganego celu PK/PD potrzebnego do eradykacji patogenów o wyższym MIC. Patogeny o wyższym MIC mają tendencję do częstszego występowania u pacjentów z poważniejszymi zakażeniami, zatem schemat leczenia dożylnego dwa razy na dobę dawałby prawdopodobnie gorsze wyniki. Oceniono także dawkowanie preparatu 5:1 u dzieci, ponieważ dawki kwasu klawulanowego powyżej 5 mg/kg stosowane dożylnie nie są zalecane. W punkcie 4.2 zamieszczono już tekst zalecający stosowanie innych mocy w przypadkach, gdy wymagane są wyższe dawki amoksycyliny.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA PREPARATU AUGMENTIN 10:1 (PREPARAT DO STOSOWANIA DOŻYLNIEGO)

Profilaktyka w czasie zabiegów chirurgicznych za pomocą preparatu Augmentin stosowanego dożylnie powinna mieć na celu zabezpieczenie pacjenta w okresie, kiedy istnieje ryzyko zakażenia. Wyraźne kliniczne objawy zakażenia podczas operacji będą wymagać normalnego cyklu leczenia dożylnego lub doustnego po operacji. W oparciu o argumenty dotyczące usunięcia zalecenia dodawania samej amoksycyliny do preparatu 5:1 dodano informacje dotyczące zwiększania dawki kwasu klawulanowego. Na podstawie maksymalnej dawki kwasu klawulanowego, której nie należy przekraczać bez wyraźnego uzasadnienia naukowego, zmieniono częstość podawania, ponieważ nie powinna być ona większa niż trzy razy na dobę (co 8 godzin). Zgodnie z poprzednią dyskusją dotyczącą dawkowania co 12 godzin CHMP odpowiednio zmienił dawkowanie dla preparatu dożylnego 10:1.

PRZEJŚCIE NA LECZENIE PREPARATEM DOUSTNYM

CHMP zgodził się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego, aby w ChPL kilku preparatów Augmentin zamieścić sformułowanie dotyczące możliwości przechodzenia z podawania dożylnego na doustne w odniesieniu do szeregu wskazań, ale wyraził opinię, że przejścia z leczenia dożylnego na doustne nie należy ograniczać do szczególnych wskazań, lecz powinno ono być opcją we wszystkich wskazaniach. Ponadto przejście z leczenia dożylnego na doustne preparatami Augmentin 14:1 (ES) i Augmentin 16:1 (SR) zostało uznane za wartościową opcję kontynuacji leczenia dożylnego w zakażeniach, w których czynnikiem wywołującym jest lub prawdopodobnie jest PRSP i w których doustne kontynuowanie leczenia preparatem Augmentin jest konieczne. W związku z tym CHMP przyjął następujące sformułowanie dla wszystkich stosowanych dożylnie preparatów Augmentin:

„Leczenie preparatem Augmentin można rozpocząć z zastosowaniem preparatów podawanych dożylnie i zakończyć z zastosowaniem właściwego preparatu doustnego, który zostanie wybrany indywidualnie dla danego pacjenta”.

DAWKOWANIE W SPECJALNYCH POPULACJACH PACJENTÓW

W przypadku zaburzeń czynności nerek dane z opublikowanej literatury dotyczące PK amoksycyliny i kwasu klawulanowego stosowanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszenie klirensu nerkowego obu leków i na większy wpływ zmniejszającej się wydolności nerek na klirens amoksycyliny niż na klirens kwasu klawulanowego. Podmiot odpowiedzialny uważa, że dla schematów leczenia zawierających preparaty doustne 7:1 i 8:1 oraz preparat dożylny 10:1 brak jest wystarczających danych, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (< 30 ml/min). Zamiast tego przepisującym lek zaleca się stosowanie preparatów 4:1, dla których lecznicze stężenia kwasu klawulanowego zostały szczegółowo opisane w literaturze. Podmiot odpowiedzialny potwierdził także, że dawkowanie dla preparatów 4:1 u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest powszechnie zalecane w Europie. Brak jest dostatecznych danych pozwalających ustalić zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; przepisującym lek zaleca się ostrożne stosowanie i regularne monitorowanie czynności wątroby. W punkcie 4.4 zamieszczono tekst dotyczący wszystkich

preparatów, aby podkreślić, że podczas stosowania preparatu Augmentin u pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

W punkcie ChPL dotyczącym przeciwwskazań określono takie sytuacje, w których z przyczyn bezpieczeństwa lek nie powinien być stosowany. Omawiane przeciwwskazania dotyczą wszystkich preparatów Augmentin. W szczególności omówiono przeciwwskazania odnoszące się do mononukleozy, ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub niewydolności wątroby, obecności aspartamu w zawiesinach do stosowania doustnego i nadwrażliwości na amoksycylinę, kwas klawulanowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą. CHMP uznał, że przeciwwskazanie dotyczące wszystkich beta-laktamów jest niewłaściwe i niepotrzebnie ograniczające i że może prowadzić do zaprzestania stosowania wielu beta-laktamów u pacjentów, którzy mogliby bezpiecznie je stosować. Aby rozwiązać ten problem, uzgodniono następujące sformułowania do zamieszczenia w ujednoliconej ChPL:

„Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z penicylin lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Wystąpienie w przeszłości poważnej, natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (np. reakcji anafilaktycznej) po zastosowaniu innego beta-laktamu (np. cefalosporyny, karbapenemu lub monobaktamu).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczki/zaburzeń czynności wątroby wskutek stosowania amoksycyliny (patrz punkt 4.8)”.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie zawarto szczegółowe informacje dotyczące schorzeń i specjalnych grup pacjentów, u których należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Augmentin. Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich preparatów Augmentin, z wyjątkiem niektórych twierdzeń specyficznych dla danych preparatów, takich jak twierdzenia odnoszące się do preparatów podawanych dożylnie, dotyczące zawartości sodu i potasu w preparacie. W szczególności oceniono dane dotyczące zaburzeń czynności nerek, krystalurii i nadmiernego wzrostu występowania zakażeń grzybiczych i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), a także przedstawiono propozycje jednolitych sformułowań. Podmiot odpowiedzialny ocenił również dodatkowe twierdzenia obecne w ChPL w niektórych państwach członkowskich. Większość z tych twierdzeń była już zawarta w proponowanej ujednoliconej treści lub nie było dowodów na ich poparcie. Omówiono twierdzenia dotyczące leczenia osób w podeszłym wieku (> 60 lat), możliwości wpływu amoksycyliny na wyniki badań glikemii, zaburzeń wchłaniania glukozy i galaktozy i fałszywie dodatnich wyników testu Platelia *Aspergillus* na obecność antygenu w czasie leczenia. Ostatecznie uzgodniono ujednolicone sformułowania do zamieszczenia w ujednoliconych ChPL, które zostały przyjęte przez CHMP.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczą wszystkich preparatów Augmentin. Amoksycylina, tak jak inne antybiotyki beta-laktamowe, jest w znacznej części wydalana przez nerki i nie jest metabolizowana w układzie enzymów CYP450; kwas klawulanowy jest częściowo metabolizowany w wątrobie i w większości wydalany w postaci niezmienionej z moczem. W związku z tym mało prawdopodobne jest wystąpienie metabolicznych interakcji leku, które wpłynęłyby na poziom któregośkolwiek z jego składników w stopniu na tyle znacznym, aby było to istotne klinicznie. CHMP zwrócił uwagę na szczególne poszukiwania w piśmiennictwie i analizy dostępnych danych przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny i zaakceptował tekst dotyczący doustnych antykoagulantów, zwrócił się jednak do podmiotu odpowiedzialnego o zamieszczenie stwierdzenia dotyczącego interakcji z metotreksatem. CHMP uzgodnił tekst jasno stanowiący, że nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu i preparatu Augmentin. Oceniono podstawy naukowe do włączenia twierdzenia

dotyczącego interakcji z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi i nie znaleziono dowodów potwierdzających interakcje pomiędzy preparatem Augmentin a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 – Cięża i laktacja

Informacje przedstawione dla tego punktu dotyczą wszystkich preparatów Augmentin. CHMP zwrócił uwagę na szczegółowe analizy zatwierdzonych tekstów i proponowanych sformułowań i ostatecznie uznał, że należy unikać stosowania preparatu Augmentin w czasie ciąży – z wyjątkiem sytuacji uznanych za konieczne przez lekarza – oraz że amoksycylina z kwasem klawulanowym może być stosowana w okresie karmienia piersią wyłącznie po ocenie stosunku korzyści do ryzyka przez lekarza prowadzącego. CHMP ustalił ujednoczone sformułowanie do zamieszczenia w ujednoczonych ChPL.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Dla wszystkich preparatów Augmentin CHMP uznał, że działania niepożądane mogą wystąpić i włączył zalecenia do ujednoczonej ChPL.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

W ostatnich latach podmiot odpowiedzialny opracował aktywny proces wykrywania zagrożeń bezpieczeństwa, na który składają się: bieżący przegląd istotnych przypadków indywidualnych, ocena danych zbiorczych dotyczących zdarzeń niepożądanych z zastosowaniem analiz nieproporcjonalnych oraz przegląd opublikowanej literatury naukowej. CHMP wnioskował o stosowanie danych dotyczących częstości występowania zgodnie z zaleceniami Wytycznych dotyczących ChPL i zalecił wprowadzenie wstępu opisującego częstości występowania. Wykaz częstości powinien być zgodny z aktualnym wzorcem QRD, a częstości powinny być wymienione w tabeli. CHMP przyjął ujednoczoną treść tego punktu.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

CHMP zalecił włączenie następującego sformułowania do ujednoczonej ChPL:

„Podmiotowe i przedmiotowe objawy przedawkowania

Mogą wystąpić wyraźne objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano przypadki wydzielania kryształów amoksycyliny w moczu, prowadzącego do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u osób stosujących wysokie dawki mogą wystąpić drgawki.

Wykazano, że amoksycylina wytrąca się w cewnikach moczowych głównie po dożylnym podawaniu wysokich dawek. Należy stosować regularną kontrolę drożności cewników (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogą być leczone objawowo ze zwróceniem uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym może zostać usunięta z układu krążenia dzięki hemodializie”.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

Jest to szczególnie istotny punkt dla środków przeciwbakteryjnych. Podmiot odpowiedzialny zaktualizował ChPL preparatu Augmentin zgodnie z wytycznymi dotyczącymi opracowania leków przeciwbakteryjnych. Przedstawiono propozycje dla każdego podpunktu („Sposób działania” i „Mechanizmy oporności”, „Profil PK/PD” i „Stężenie graniczne”). Stężenia graniczne ustalone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) powinny być wykorzystane dokładnie wg opisów EUCAST, a wykazy patogenów dla wszystkich preparatów zostały ograniczone do patogenów istotnych dla ujednoczonych wskazań. CHMP przyjął następujące stwierdzenie, zgodnie z którym preparaty Augmentin ES (14: 1) i Augmentin SR (16:1) mogą być stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* ze zmniejszoną wrażliwością na penicylinę w zatwierdzonych wskazaniach.

„Ten preparat amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest odpowiedni do leczenia zakażeń wywołanych przez oporny na penicylinę Streptococcus pneumoniae wyłącznie w zatwierdzonych wskazaniach (patrz punkt 4.1)”.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

Podmiot odpowiedzialny omówił dane farmakokinetyczne dla wszystkich istniejących preparatów Augmentin zgrupowanych w zależności od odpowiednich stosunków zawartych w nich substancji czynnych. Dane tworzą podstawę odpowiednich punktów w proponowanych ujednoczonych ChPL. Podsumowano także właściwości ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) amoksycyliny i kwasu klawulanowego: osobno i w skojarzeniu. CHMP zgodził się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego. Ostatecznie uzgodniono ujednoczone sformułowania do zamieszczenia w ujednoczonych ChPL, które zostały przyjęte przez CHMP.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

CHMP zwrócił uwagę na prezentację i podsumowanie przez podmiot odpowiedzialny różnych dostępnych danych dotyczących tego punktu i zatwierdził ujednoczony tekst.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

Punkty 1, 2 i 3 powinny być uzupełnione na szczeblu krajowym. Podobnie punkty 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 i 6.5 zostaną uzupełnione na szczeblu krajowym. Odnośnie do punktu 6.6 – „brak szczególnych wymagań” dotyczących usuwania pozostałości leku.

ULOTKA DLA PACJENTA I TEST UŻYTKOWNIKA

Proponowane zmiany w ChPL zostały odpowiednio odzwierciedlone w ulotce dla pacjenta, jeśli miały znaczenie dla pacjentów. Przeprowadzono także pełną ocenę PIQ i wprowadzono stosowne zmiany w ulotce dla pacjenta. Oceniono możliwość dzielenia tabletki Augmentin SR w celu ułatwienia jej połykania i zatwierdzono takie rozwiązanie. Przeprowadzono pełny i wyczerpujący test użytkownika ulotki dla pacjenta i CHMP uznał, że dwa przedstawione raporty testów czytelności oraz raporty pomostowe są dopuszczalne.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,

- charakterystyki produktu leczniczego, oznakowanie opakowań, ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Augmentin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).