

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI
PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A AUGMENTIN ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Augmentin este un produs antibacterian de combinație, bine-cunoscut și utilizat la scară largă, care constă din produsul semi-sintetic amoxicilină (sub formă de trihidrat de amoxicilină) și din acid clavulanic, un inhibitor al beta-lactamazei (sub formă de sare de potasiu). Combinația amoxicilină/acid clavulanic a fost dezvoltată inițial ca răspuns la necesitatea unui antibiotic oral cu spectru larg care să acopere patogenii producători de beta-lactamază. Formulele orale ale Augmentin sunt disponibile în toată lumea din 1981, iar formula intravenoasă din 1984. În timp, proporția de amoxicilină față de acidul clavulanic a fost modificată pentru a reflecta necesitățile de prescriere, pentru îmbunătățirea ușurinței dozării și ca răspuns la recomandările pentru tratamentul infecțiilor mai severe sau al acelor cauzate de organisme rezistente. Amoxicilina acționează prin inhibarea enzimei transpeptidază care este responsabilă pentru legarea încrucișată a peptidoglicanului la peretele celulei bacteriei, slăbind astfel peretele celular și determinând umflarea și ruperea celulei. Deoarece amoxicilina este hidrolizată imediat de beta-lactamază, Augmentin conține și un inhibitor de beta-lactamază, acidul clavulanic, care protejează amoxicilina de degradare și extinde spectrul antibacterian al acesteia la multe bacterii care în mod normal sunt rezistente la peniciline și cefalosporine.

O gamă largă de diferite formule de Augmentin cu un raport crescut de amoxicilină față de acidul clavulanic sunt aprobate pentru utilizare orală (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 și 16:1) și parenterală (5:1 și 10:1) la adulți și la copii. Toate aprobările din Uniunea Europeană (UE) au fost obținute prin intermediul înregistrării naționale, conducând la o serie de diferențe în informațiile referitoare la produs, în special la punctele privind indicațiile și dozele și, prin urmare, a fost declanșată o procedură de sesizare pentru soluționarea divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național și, deci, pentru armonizarea RCP-urilor de pe întreg teritoriul UE. Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat și analizat mai multe indicații având în vedere fișele globale de date (GSD) ale titularului autorizației de introducere pe piață, datele publicate, literatura de specialitate, studiile relevante și actualele practici clinice. Evaluarea raportului beneficiu-risc pentru seria de formule aprobate în diferite state membre a fost efectuată cu referire la tiparele de rezistență existente în acele state membre în care se comercializează produsul. Evaluarea raportului beneficiu-risc efectuată de către CHMP nu a abordat utilizarea acestor produse pe alte piețe, în care se pot aplica tipare de rezistență diferite.

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat justificări pentru diversele formule grupate în funcție de raportul amoxicilină/acid clavulanic, indiferent de concentrațiile și formele farmaceutice din cadrul fiecăreia dintre aceste grupări de formule. Pentru punctele 4.1 și 4.2 din RCP, textul propus pentru formulele cu același raport amoxicilină/acid clavulanic este discutat în secvențe, începând cu cel mai mic raport 2:1, urmat de cel mai mare raport pentru administrare orală 16:1 și încheind cu raportul intravenos 10:1. Pentru alte puncte ale RCP-ului și ale prospectului, textul propus este aplicabil tuturor formulelor, indiferent de proporție, cu excepția cazurilor în care acestea sunt specificate cu claritate. În timpul evaluării au fost identificate chestiuni nesoluționate care au fost înaintate titularului autorizației de introducere pe piață pentru a fi rezolvate.

2.1 Evaluare critică

Punctul 4.1 –Indicații terapeutice

Înainte de armonizare, la începutul procedurii, indicațiile pentru diversele formule erau grupate după cum urmează:

- Formule orale cu raport scăzut (2:1, 4:1 și 7:1), autorizate în general pentru același set de indicații.
- Două formule intravenoase (5:1 și 10:1), autorizate pentru același set de indicații.

- Augmentin ES (concentrație puternică) și eliberare prelungită (SR), dezvoltat pentru a îndeplini necesități clinice specifice legate de apariția patogenilor rezistenți. Acest set de indicații diferă de acela pentru formulele cu raport scăzut.
- Formule cu raport 8:1, pentru utilizare generală la populația fără probleme renale, aprobate numai în Franța și asociate propriului lor set de indicații.

INDICAȚII TERAPEUTICE COMUNE MAI MULTOR FORMULE DE AUGMENTIN:

Tonsilită

Titularul autorizației de introducere pe piață a recunoscut că Augmentin nu este prima opțiune ca medicament pentru tratamentul tonsilitei streptococice acute, însă este recomandat ca posibilă alternativă pentru tratarea pacienților care suferă episoade recurente multiple de tonsilită streptococică, deoarece s-a demonstrat că Augmentin prezintă rate ridicate de eradicare a streptococilor de la nivelul nazofaringelui. Prin urmare, titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că Augmentin este un tratament eficient pentru tonsilita recurentă, deoarece este eficace și utilizat la scară largă pentru infecțiile de la nivelul căilor respiratorii superioare în general și, în plus, acționează împotriva cocobacteriilor și a germenilor anaerobi Gram pozitivi și Gram negativi. În plus, acidul clavulanic protejează amoxicilina împotriva inactivării în cazurile în care infecțiile pot fi polimicrobiene sau atunci când pot fi prezenți agenți non-patogeni producători de beta-lactamază. CHMP a observat că tonsilita/faringita și sinuzita fără complicații au de multe ori origine virală și, atunci când sunt provocate de bacterii, cel mai frecvent patogen este *S. pyogenes*, care este întotdeauna sensibil la penicilină, tratându-se doar cu amoxicilină sau cu penicilină. Tratamentul tonsilitei recurente cu Augmentin se bazează pe prezumția că beta-lactamazele altor bacterii din cavitatea bucală sunt excretate în mediu și astfel inactivează penicilinele neprotejate. CHMP a convenit că datele disponibile pentru această indicație nu sunt suficiente dacă nu sunt sprijinite de date clinice și a eliminat această indicație pentru toate formulele.

Septicemie

CHMP a solicitat retragerea indicației referitoare la septicemie în general, deoarece focarul septicemiei trebuie să fie tratat suficient și, prin urmare, această indicație nu este acceptabilă. Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord cu retragerea septicemiei din RCP-uri pentru toate formulele orale și parenterale.

INDICAȚII TERAPEUTICE COMUNE PENTRU AUGMENTIN FORMULELE 2:1, 4:1, 7:1 ȘI 8:1 (ORAL)

Titularul autorizației de introducere pe piață a propus aceleași indicații pentru formulele 2:1, 4:1, 7:1 și 8:1 și acestea sunt discutate în comun. Echivalența diferitelor scheme de dozare a fost confirmată de studiile clinice randomizate la adulți în cazul mai multor infecții dobândite în comunitate și la pacienții pediatrici.

Infecții ale tractului genito-urinar

CHMP a concluzionat că această indicație generală nu este acceptabilă deoarece nici combinația amoxicilină/acid clavulanic și nici amoxicilina individual nu sunt în prezent indicate pentru tratamentul bolilor cauzate de *N. gonorrhoeae*. După analizarea răspunsurilor titularului autorizației de introducere pe piață, CHMP a convenit că Augmentin este un medicament adecvat pentru indicațiile solicitate cistită și pielonefrită. Deși mulți patogeni importanți pentru infecțiile de la nivelul tractului urinar prezintă rate de rezistență > 10% la Augmentin, acesta este considerat o alternativă adecvată, deoarece toți agenții antimicrobieni cu această indicație prezintă aceeași problemă, iar alegerea agentului depinde de pacient și de situația epidemiologică. CHMP a adoptat indicațiile „Cistită” și „Pielonefrită”.

Sepsie intra-abdominală

Combinația amoxicilină/acid clavulanic nu este recomandată pentru sepsia intra-abdominală. Tratamentul antibacterian empiric trebuie să ofere acoperirea unui spectru larg de patogeni aerobi și anaerobi. Augmentin prezintă date PK/PD adecvate care ar indica eficacitatea clinică împotriva

patogenilor Gram-pozitivi și a multor patogeni Gram-negativi, inclusiv patogeni anaerobi, și penetrează eficient peritoneul. Datorită acestor caracteristici, este un antibiotic adecvat pentru infecțiile intra-abdominale. CHMP a avizat favorabil datele și motivația titularului autorizației de introducere pe piață, în special natura polimicrobiană a infecțiilor intra-abdominale, iar recenta utilizare a Augmentin în studiile controlate vine în sprijinul utilizării Augmentin atât pentru tratamentul empiric inițial intravenos, cât și pentru cel oral de continuare după trecerea de la tratamentul intravenos. Aceasta este sprijinită și de mai multe documente de orientare, iar CHMP a adoptat indicația: „*Infecții intra-abdominale*” pentru formulele intravenoase de Augmentin.

Infecții la nivelul căilor respiratorii superioare

CHMP a analizat studiile clinice care compară eficacitatea diferitelor scheme de dozare ale combinației amoxicilină/acid clavulanic în tonsilita recurentă și faptul că o serie de orientări naționale recomandă Augmentin sau penicilină + inhibitor betalactamic ca tratament de primă linie pentru otita medie acută (OMA), de obicei o suprainfecție bacteriană cu fluid purulent sau micropurulent în urechea medie. La adulți, OMA este rară, însă bacteriile implicate sunt aceleași ca în cazul copiilor, iar opțiunile terapeutice nu sunt diferite. Un tratament recomandat este combinația amoxicilină/acid clavulanic, în special dacă nu sunt disponibili markeri bacteriologici. Pentru alte infecții decât otita medie, tratamentul inițial cu antibiotice nu este de obicei recomandat. În general, indicația este bine stabilită, iar CHMP a concluzionat că indicația trebuie limitată la „*otită medie acută*”.

Infecții la nivelul căilor respiratorii inferioare și bronșita acută

În conformitate cu orientările, tratamentul cu antibiotice trebuie avut în vedere la pacienții cu infecții ale căilor respiratorii inferioare în următoarele situații: pneumonie suspectată sau definitivă, exacerbări selectate ale bolii pulmonare obstructive cronice, pacienți cu vârste > 75 ani și febră, insuficiență cardiacă, diabet zaharat și tulburări neurologice grave. Aceste indicații sunt aprobate în toate țările din Uniunea Europeană, iar Augmentin este acceptat ca tratament eficient în mai multe orientări naționale. Pentru bronșita acută la copii, orientările prevăd că, la pacienții medii cu infecții ale căilor respiratorii inferioare necomplicate în îngrijire primară, care nu sunt suspectați de pneumonie, tratamentul cu antibiotice nu s-a dovedit a avea un beneficiu față de placebo. O analiză Cochrane a stabilit că tratamentul cu antibiotice la pacienții cu bronșită acută are un efect benefic modest care nu este mai mare decât efectele secundare ale tratamentului. CHMP a considerat că cele mai multe bronșite acute prezintă etiologie virală, iar necesitatea sistematică a unui tratament cu antibiotice este îndoielnică. Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord să retragă indicația bronșită acută, deoarece formularea „*exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)*” reflectă indicația mai adecvat.

Infecții cutanate și ale țesuturilor moi

CHMP a observat evaluarea combinației amoxicilină/acid clavulanic în cazul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi necomplicate, inclusiv afecțiuni precum infectarea rănilor, abcesul, celulita, furunculoza și impetigo. Mai multe studii comparative și non-comparative au fost efectuate cu privire la infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, incluzând adulți și copii. În ceea ce privește celulita, CHMP a considerat că tratamentul pentru cazul tipic de erisipel sau celulită trebuie să includă un antibiotic activ împotriva streptococilor și, prin urmare, a considerat combinația amoxicilină/acid clavulanic ca o potențială alternativă pentru tratamentul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi necomplicate. Pentru mușcăturile de animale, administrarea de antibiotice orale sau parenterale depinde de adâncimea și severitatea răni și de intervalul scurs de la momentul mușcăturii. CHMP este de acord că combinația amoxicilină/acid clavulanic este utilizată la scară largă ca tratament de primă linie pentru mușcăturile de animale și, prin urmare, a adoptat următoarea formulare: „*Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcături de animale și abces dentar sever cu celulită răspândită*”

Infecții osoase și articulare

Infecțiile osoase reprezintă o provocare din punct de vedere al diagnosticului și al tratamentului deoarece la declanșarea infecțiilor osoase/articulare contribuie numeroși factori exogeni și endogeni. Titularul autorizației de introducere pe piață nu a prezentat niciun fel de date care să vină în sprijinul aceste indicații, însă a propus reclassificarea acestei indicații ca osteomielită, furnizând o justificare

extinsă, împreună cu o discuție privind farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD). Au fost prezentate date privind câteva sute de pacienți și un rezumat al datelor clinice în sprijinul tratamentului osteomielitei. Datele privind siguranța indică faptul că administrarea prelungită nu duce la creșterea incidenței și severității efectelor secundare în comparație cu cicluri mai scurte de tratament. Nu există un consens privind durata adecvată a tratamentului, deoarece alți factori precum amploarea infecției, tipul de patogen, răspunsul clinic și prezența factorilor esențiali de risc reprezintă considerente importante, însă actualele RCP-uri stipulează doar că pacienții care urmează un tratament prelungit peste 14 zile trebuie monitorizați îndeaproape. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că tratamentul cu Augmentin pentru osteomielită trebuie să fie inițial parenteral, urmat de o trecere la administrarea pe cale orală. Augmentin este considerat adecvat pentru tratamentul osteomielitei deoarece prezintă caracteristicile PK/PD adecvate, este eficace împotriva MSSA și acoperă organismele Gram-negative (culturi microbiene sensibile) și anaerobe în infecțiile polimicrobiene. Formulele intravenoase și orale facilitează trecerea sau tratamentul secvențial de la tratamentul inițial intravenos la tratamentul oral ulterior. CHMP a confirmat argumentele și a convenit că Augmentin este adecvat pentru această indicație. CHMP a adoptat următoarea indicație:

„Infecții osoase și articulare, în special osteomielita.”

Discuția a vizat, de asemenea, durata tratamentului, iar CHMP a convenit asupra modificării punctului 4.2 din RCP. CHMP a adoptat următorul text:

„Durata tratamentului trebuie să fie determinată de răspunsul pacientului. Anumite infecții (de exemplu, osteomielita) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie să depășească 14 zile fără o analiză prealabilă. A se vedea și punctul 4.4 privind tratamentul prelungit.”

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 2:1 (ORAL)

Formula 2:1 a devenit o schemă de dozare bine-stabilită în multe țări și a făcut obiectul multor studii clinice, multe dintre acestea efectuate de către persoane și grupuri de cercetare independente. Datele provin în mare parte din cantitatea mare de literatură de specialitate publicată și includ date comparative cu alți agenți antibacterieni într-o serie de infecții pentru care Augmentin este indicat. Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat o analiză a indicațiilor autorizate în prezent și a discutat fiecare grup de indicații, făcând referire la dezvoltarea clinică, studii și orientări. Principalele indicații discutate pentru Augmentin 2:1 au inclus infecțiile tractului genito-urinar, infecțiile căilor respiratorii și infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi. Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat și datele PK/PD pentru formula 2:1, afirmând că timpul peste concentrația inhibitoare minimă ($T > MIC$) este un indicator al eficacității pentru agenții antibacterieni betalactamici.

CHMP a analizat indicațiile pentru formula 2:1 în lumina spectrului de rezistență din ce în ce mai mare al agenților cauzatori și riscul de subdozare în tratamentul bacteriilor cu valori mai mari ale MIC și care dezvoltă rezistență. Tiparul evoluției tulpinilor care nu sunt sensibile la penicilină și ratele actuale de rezistență diferă foarte mult pe teritoriul Europei, iar ratele de rezistență s-au modificat și în timp. În plus, numărul de tulpini cu sensibilitate intermediară la penicilină trebuie, de asemenea, luat în considerare, ceea ce creează o nevoie de concentrații mai mari de amoxicilină. Prin contrast, în anumite țări, nivelul de PRSP nu s-a modificat în timp, caz în care tendințele de insensibilitate ale *S. pneumoniae* din infecțiile căilor respiratorii dobândite în comunitate și din bacteremii nu au prezentat nicio dovadă a creșterii insensibilității în timp. Aceasta sugerează că dozele mai mici de amoxicilină, astfel cum sunt utilizate în anumite tratamente aprobate în prezent sunt adecvate. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că datele PK/PD sprijină continuarea utilizării formulei orale 2:1 și faptul că aceasta continuă să fie activă pentru mulți patogeni.

Pentru a propune o serie de indicații armonizate care pot fi tratate prin utilizarea formulelor 2:1 și 4:1, titularul autorizației de introducere pe piață a luat în considerare datele clinice, valorile $T > MIC$, orientările locale și naționale și publicațiile din jurnalele de evaluare de către colegii din domeniu. Diversele formule oferă medicilor prescriptori o anumită varietate de opțiuni pentru tratarea infecțiilor,

în funcție de natura infecției, factorii care țin de pacientul relevant și susceptibilitatea locală sau regională a patogenilor probabili. Timpul peste concentrația inhibitorie minimă ($T > MIC$) este unul dintre indicatorii importanți ai eficacității antibacterienilor betalactamici. Acest aspect a fost demonstrat prin studii *in-vitro*, *in-vivo* la numeroase modele animale și a fost confirmat de date provenind din studii clinice. Rezistența *S. pneumoniae* la amoxicilină este în prezent scăzută în mai multe state membre, majoritatea MIC fiind $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. În urma analizelor PK/PD se preconizează că formula orală Augmentin 2:1 (250/125mg) de trei ori pe zi ar obține o eradicare maximă a tulpinilor de *S. pneumoniae* cu amoxicilină sau combinație amoxicilină/acid clavulanic MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ în timp ce formula 4:1 (500/125mg) de trei ori pe zi ar fi eficace împotriva tulpinilor cu MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. Datele PK/PD publicate privind amoxicilina sprijină, prin urmare, eficacitatea continuă împotriva multor patogeni a formulelor orale de Augmentin 250/125mg (2:1) de trei ori pe zi și 500/125mg (4:1) de trei ori pe zi.

În plus, doar o concentrație foarte mică de acid clavulanic (0,12mg/l) este necesară pentru restabilirea susceptibilității acestor culturi microbiene la amoxicilină. Unitatea de dozaj a acidului clavulanic (125 mg) pentru formulele 2:1 și 4:1 este aceeași ca în cazul altor formule orale de Augmentin, această concentrație fiind suficientă pentru inhibarea beta-lactamazelor țintă. Astfel, doza zilnică de acid clavulanic va depinde de frecvența administrării și nu de formulă. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că toate dovezile științifice, datele clinice, valorile $T > MIC$, orientările și publicațiile demonstrează că formulele 2:1 și 4:1 de Augmentin sunt eficace într-o gamă largă de indicații și oferă acoperirea clinică adecvată împotriva patogenilor cheie implicați în aceste infecții. Disponibilitatea formulei 2:1 continuă să ofere medicilor un antibiotic valoros cu spectru larg, adecvat pentru tratamentul unei varietăți de infecții bacteriene la adulți și la copii, în special în zonele cu niveluri de rezistență redusă în care organismele țintă rămân sensibile la această formulă. În mod similar, formula 4:1 este o schemă de tratament bine-stabilită, oferind o opțiune valoroasă de tratament pentru infecțiile ușoare până la moderate, precum și pentru infecțiile mai grave. În zonele în care rezistența bacteriană nu reprezintă un motiv semnificativ de îngrijorare.

CHMP a considerat că datorită efectelor adverse cunoscute ale acidului clavulanic și datorită profilului PK/PD al acestui inhibitor de beta-lactamază, nu ar trebui depășită o doză de 125 mg de trei ori pe zi. Astfel, doza zilnică maximă de amoxicilină în cadrul formulei 2:1 este 750 mg. Potrivit datelor, această doză zilnică este adecvată numai pentru patogenii cu $MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$, respectiv patogenii în cazul cărora timpul peste MIC este $\geq 40\%$. Prin urmare, formula 2:1 este adecvată pentru zonele care nu au în prezent probleme majore cu pneumococii insensibili la penicilină. CHMP și-a exprimat preocuparea în legătură cu potențialul pentru viitoare proceduri DCP/MRP în care statelor membre care nu au formula 2:1 și care au probleme cu pneumococi insensibili la penicilină li se poate solicita să le probe. Pentru a preveni o astfel de situație, CHMP a precizat că:

*„Nu toate formulele posibile de Augmentin sunt adecvate pentru utilizare în toate țările din Uniunea Europeană. Opțiunea în privința formulelor utilizate în oricare dintre statele membre ale Uniunii Europene trebuie să fie compatibilă cu prevalența anumitor tipuri de rezistență bacteriană, care este foarte variabilă între țările Uniunii Europene și, în mod inevitabil, se va modifica în timp. Prin urmare, orice cereri ulterioare de acordare a autorizației de introducere pe piață pentru formule de Augmentin trebuie să fie justificate de o discuție a adecvării acelor formule specifice pentru statele membre în cauză selectate. În special, trebuie să se discute prevalența pneumococilor insensibili la penicilină în SMC și adecvarea dozei de amoxicilină din formulele care fac obiectul cererilor pentru tratarea acestor organisme. De exemplu, comprimatele de 250/125mg nu sunt adecvate pentru a fi utilizate în niciun stat membru în care apare frecvent *Streptococcus pneumoniae* insensibil la penicilină sau rezistent la penicilină. Motivul este acela că doza zilnică de amoxicilină administrată prin această formulă (750mg) este insuficientă pentru tratarea acestei bacterii. De asemenea, obținerea unei doze zilnice mai mari de amoxicilină prin dublarea numărului de comprimate 250/125mg administrate zilnic nu este recomandată deoarece ar avea ca rezultat administrarea unei doze mari de acid clavulanic, fără ca acest lucru să fie necesar. Prin urmare, trebuie selectată o formulă alternativă de Augmentin.”*

CHMP a avut, de asemenea, în vedere discuția privind indicațiile comune formulelor 2:1, 4:1, 7:1 și 8:1 și următorul text armonizat pentru RCP-urile armonizate a fost convenit și adoptat de către CHMP:

- *Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată în mod adecvat)*
- *Cistită*
- *Pielonefrită*
- *Celulită*
- *Mușcături de animale*
- *Abces dentar sever cu celulită răspândită.*

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 4:1 (ORAL)

Până în prezent, formula 4:1 a fost aprobată la scară largă în Europa, iar aprobarea în 1984 a dozării de trei ori pe zi a fost sprijinită de studii clinice la care au participat pacienți pediatrici și adulți. Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat indicațiile aprobate în momentul de față și a discutat în special indicațiile referitoare la infecțiile la nivelul tractului genito-urinar, abdominale, infecțiile căilor respiratorii și infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, făcând referire la numeroase studii clinice și orientări care recomandă utilizarea formulei 4:1. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că tratamentul cu Augmentin 4:1 este justificat pentru indicațiile solicitate, oferindu-le pacienților și medicilor prescriptori o opțiune valoroasă pentru tratamentul infecțiilor ușoare până la moderate, precum și pentru infecțiile mai severe, în zonele în care rezistența bacteriană nu este considerată a reprezenta un motiv semnificativ de îngrijorare. Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat argumentele prezentate pentru formula 2:1, considerând că formula orală 4:1 este activă pentru mulți patogeni și că utilizarea sa este justificată.

CHMP a fost de acord cu principala concluzie formulată de către titularul autorizației de introducere pe piață, însă noi studii care compară eficacitatea formulelor 4:1 și 8:1 au arătat o clară inferioritate a formulei 4:1 atunci când agenții cauzatori au fost reprezentați de bacterii cu valori MIC mai mari. Pentru indicațiile deja discutate pentru formula 2:1, singura diferență este o doză mai mare de amoxicilină de 0,5g de trei ori pe zi (adulți). Această creștere a dozei de amoxicilină face această formulă în mod clar mai adecvată decât formula 2:1 și această formulă ar putea fi adecvată pentru anumite indicații cel puțin în unele zone. Cea mai mare problemă este reprezentată de diferențele uriașe la nivel regional și chiar local pe teritoriul Europei și în interiorul țărilor. Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat în comun motivația pentru utilizarea Augmentin 2:1 și 4:1. Formula 4:1 a făcut și obiectul unei discuții ulterioare în cadrul CHMP, observându-se că doza zilnică maximă de amoxicilină administrată este 1 500mg. Potrivit datelor prezentate de către titularul autorizației de introducere pe piață, această doză zilnică este adecvată numai pentru patogeni cu $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$, respectiv numai acei patogeni pentru care timpul necesar peste MIC este $\geq 40\%$. Astfel, formula 4:1 este considerată ineficăce împotriva *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

CHMP a analizat, de asemenea, discuția privind indicațiile comune pentru formulele 2:1, 4:1, 7:1 și 8:1 și a convenit și aprobat următorul text armonizat pentru RCP-urile armonizate:

- *Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată în mod adecvat)*
- *Otită medie acută*
- *Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)*
- *Pneumonie dobândită în comunitate*
- *Cistită*
- *Pielonefrită*
- *Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcături de animale, abces dentar cu celulită răspândită.*
- *Infecții osoase și articulare, în special osteomielită.*

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 7:1 (ORAL)

Formula 7:1 a fost dezvoltată pentru dozarea de două ori pe zi în vederea îmbunătățirii ușurinței de utilizare și, astfel, în vederea conformității cu schemele originale de tratament de trei ori pe zi cu raport scăzut, datorită inconveniențelor asociate cu doza din mijlocul zilei și, de asemenea, deoarece dozarea de două ori pe zi devenise o schemă de tratament standard în mai mare măsură decât dozarea de trei ori pe zi. Formula a fost aprobată în anii '90. Atât pentru suspensia pentru pacienții adulți, cât și pentru cei pediatrici, unitatea de dozaj a acidului clavulanic rămâne nemodificată, însă acum este administrată de două ori pe zi în loc de trei ori; această doză rămâne suficientă pentru a proteja amoxicilina de acțiunea beta-lactamazelor. Titularul autorizației de introducere pe piață a enumerat indicațiile aprobate în prezent, discutând în special utilizarea în cazul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi și în cazul tonsilitei recurente, otitei medii, sinuzitei, infecțiilor la nivelul căilor respiratorii inferioare, la nivelul tractului urinar, precum și în cazul infecțiilor la nivelul căilor respiratorii superioare și ale tractului genito-urinar și a discutat caracteristicile PK/PD, demonstrând echivalența bacteriologică a formulelor administrate de două ori pe zi și a celor administrate de trei ori pe zi. Titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că formula 7:1 este bine stabilită în practicile clinice și a prezentat o listă a orientărilor în care se recomandă Augmentin, concluzionând că disponibilitatea formulei 7:1 oferă medicilor un antibiotic valoros cu spectru larg, adecvat utilizării în tratamentul unei varietăți de infecții bacteriene la adulți și copii. Indicațiile sunt sprijinite de datele clinice, valorile T>MIC și publicațiile din jurnalele de evaluare de către colegii din domeniu.

CHMP a analizat, de asemenea, discuția privind indicațiile comune pentru formulele 2:1, 4:1, 7:1 și 8:1 și următorul text armonizat pentru RCP-urile armonizate a fost convenit și adoptat de către CHMP:

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată în mod adecvat)
- Otită medie acută
- Exacerbării acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcăături de animale, abces dentar sever cu celulită răspândită.
- Infecții osoase și articulare, în special osteomielită.

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 8:1 (ORAL)

Formula de Augmentin 8:1 a fost autorizată în 1990, dezvoltată ca răspuns la preocupările legate de creșterea prevalenței tulpinilor de *S. pneumoniae* rezistente în Franța, în special în rândul copiilor mici cu otită medie acută. La momentul respectiv, formula de Augmentin 4:1 era utilizată la scară largă pentru tratamentul infecțiilor la copii. Doza mai mică de amoxicilină conținută în formula 4:1 a fost considerată insuficientă pentru atingerea nivelurilor MIC ale amoxicilinei necesare pentru eradicarea tulpinilor de *S. pneumoniae* cu sensibilitate redusă la penicilină. Titularul autorizației de introducere pe piață a enumerat indicațiile aprobate în prezent și a discutat datele provenind din studiile clinice la care au participat pacienți pediatrici și adulți pentru tratamentul otitei medii și al infecțiilor tractului urinar, demonstrând bioechivalența schemei de tratament 8:1 pentru adulți cu cea pentru copii și eficacitatea formulei 8:1 administrată de două ori pe zi la adulți; în consecință, această schemă de tratament a devenit în prezent bine stabilită în Franța pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii la adulți, inclusiv pneumonia dobândită în comunitate, exacerbările acute ale bronșitei cronice, OMA și sinuzita. De asemenea, titularul autorizației de introducere pe piață a enumerat o serie de studii publicate și a discutat alte indicații, precum infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, infecțiile osoase și articulare, infecțiile abdominale, boala inflamatoare pelvină, infecțiile tractului urinar și infecțiile dentare. În cele din urmă, titularul autorizației de introducere pe piață a discutat farmacocinetica/farmacodinamica formulei 8:1, afirmând că valorile medii T>MIC în stare de echilibru înseamnă că această formulă administrată de trei ori pe zi obține eradicarea maximă a tulpinilor de *S. pneumoniae* cu amoxicilină sau combinație de amoxicilină/acid clavulanic MIC $\leq 2\mu\text{g/mL}$ și va avea o anumită eficacitate împotriva tulpinilor cu MIC de $4\mu\text{g/mL}$. Pentru infecțiile severe și pentru patogeni cu MIC mai ridicate, formula 8:1 este activă pentru mulți dintre patogenii

vizați. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că formula 8:1 este mai adecvată decât formula 4:1 pentru tratamentul anumitor infecții, iar rezultatele *in vivo* sprijină predicția PK/PD potrivit căreia Augmentin 8:1 va fi eficace împotriva infecțiilor cauzate de *S. pneumoniae* cu amoxicilină cu MIC ridicată (2-4μg/mL).

CHMP a concluzionat că formula 8:1 este comparabilă cu formula 7:1 în termeni de eficacitate și date privind siguranța. CHMP a analizat discuția privind indicațiile comune formulelor 2:1, 4:1, 7:1 și 8:1 și următorul text armonizat pentru RCP-urile armonizate a fost convenit și adoptat de către CHMP:

- *Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată în mod adecvat)*
- *Otită medie acută*
- *Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)*
- *Pneumonie dobândită în comunitate*
- *Cistită*
- *Pielonefrită*
- *Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcăături de animale, abces dentar sever cu celulită răspândită.*
- *Infecții osoase și articulare, în special osteomielită.*

INDICAȚII TERAPEUTICĂ PENTRU AUGMENTIN FORMULA 14:1 (ORAL - ES)

Augmentin ES (concentrație puternică), suspensia de uz pediatric a fost dezvoltată prin utilizarea de studii clinice privind OMA (otită medie acută) și date PK/PD provenind de la modele animale, în vederea îmbunătățirii eradicării *S. pneumoniae* rezistent la penicilină (SPRP) cu penicilină cu MIC până la și inclusiv 4μg/mL. Această formulă a îndeplinit o necesitate medicală stabilită în orientările de tratament care recomandau creșterea dozelor de amoxicilină pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, în special în zonele cu o prevalență ridicată a tulpinilor *S. pneumoniae* rezistente, în special SPRP. Titularul autorizației de introducere pe piață a enumerat indicațiile aprobate în prezent și a discuta infecțiile căilor respiratorii, OMA, pneumonia dobândită în comunitate, tonsilo-faringita și sinuzita, infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi și infecțiile tractului urinar. Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord să retragă indicația privind infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi și tonsilo-faringita, precum și indicația propusă inițial privind infecțiile tractului urinar.

Dezvoltarea Augmentin ES (14:1) s-a bazat pe date PK/PD, precum și pe studii privind eficacitatea clinică și siguranța, administrându-se o doză mai mare de amoxicilină de două ori pe zi, în timp ce se reține aceeași doză de acid clavulanic ca în cazul formulei existente de Augmentin 7:1. Titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că indicațiile sunt sprijinite de datele clinice și PK/PD și de publicații și, astfel, sunt adecvate pentru această formulă. CHMP a observat că Augmentin ES a fost studiat în privința utilizării la pacienții pediatriei în cazul otitei medii acute, atunci când există factori de risc pentru implicarea tulpinilor producătoare de beta-lactamază sau a *S. pneumoniae* cu sensibilitate redusă la penicilină. Datorită acestor patogeni rezistenți la medicamente, această formulă cu doză ridicată poate fi acceptabilă pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate. Cu toate acestea, deoarece nu au fost oferite documente justificative în sprijinul altor indicații în afara OMA și pneumoniei dobândite în comunitate, celelalte indicații trebuie eliminate. Titularul autorizației de introducere pe piață a recunoscut că programul faza III a studiat doar OMA și că alte indicații, inclusiv pneumonia dobândită în comunitate, sinuzita bacteriană acută și infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi au fost extrapolate pe baza principiilor PK/PD, deoarece rezultatele studiile OMA au arătat că rezultatele clinice pot fi preconizate de conceptul PK/PD. Titularul autorizației de introducere pe piață a oferit justificări extinse pentru reținerea indicației sinuzită bacteriană acută.

CHMP a concluzionat că datorită lipsei datelor privind eficacitatea, aplicarea concluziilor privind OMA la sinuzita bacteriană acută nu este susținută. În ceea ce privește pneumonia dobândită în comunitate, formula 14:1 este considerată a acoperi în mod adecvat SPRP. Deși nu există date clinice privind eficacitatea în cazul pneumoniei dobândite în comunitate la copii, se consideră că este posibilă extrapolarea din experiența în ceea ce privește adulții. De asemenea, s-a considerat că utilizarea

Augmentin trebuie restricționată la indicațiile în cazul cărora sunt necesare ambele componente. Deoarece Augmentin ES a fost studiat în tratamentul *S. pneumoniae* rezistent la penicilină, s-a reținut o declarație care atenționează medicii prescriptori că această formulă este adecvată pentru utilizare în tratamentul infecțiilor cauzate sau suspectate a fi cauzate de *S. pneumoniae* rezistent la penicilină. Pe scurt, următorul text armonizat pentru a fi inclus în RCP-urile armonizate a fost convenit și adoptat de către CHMP:

„Augmentin este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la copii cu vârste de cel puțin 3 luni și cu o greutate corporală mai mică de 40 kg, cauzate sau probabil cauzate de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină (a se vedea punctele 4.2, 4.4 și 5.1):

- Otită medie acută
- Pneumonie dobândită în comunitate.

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 16:1 (ORAL - SR)

În urma lansării schemelor de tratament cu Augmentin de trei ori pe zi și de două ori pe zi, rezistența la peniciline a patogenilor căilor respiratorii a crescut în general în mod semnificativ. Multe orientări pentru indicații cum ar fi pneumonia dobândită în comunitate și rinosinuzita bacteriană acută au recomandat, prin urmare, doze mai mari de amoxicilină pentru a se asigura continuarea eradicării infecțiilor cauzate de patogenii rezistenți și reducerea potențialelor răspândiri. Augmentin SR (eliberare prelungită) a fost, prin urmare, dezvoltat pentru a îndeplini această nouă nevoie de ordin medical. Augmentin SR este o formulă a cărei farmacocinetică este sporită, dezvoltată pentru maximizarea PK/PD și pentru a oferi un tratament mai eficace împotriva patogenilor cu sensibilitate redusă la amoxicilină și penicilină, în special *S. pneumoniae*. Comprimatul are un strat de trihidrat de amoxicilină (562,5mg) și acid clavulanic (62,5mg) cu eliberare imediată și un strat de amoxicilină sodică (437,5mg) cu eliberare prelungită. Din punct de vedere farmacocinetic, componentele de acid clavulanic sunt la fel ca în formulele convenționale de Augmentin. Titularul autorizației de introducere pe piață a enumerat indicațiile aprobate în prezent pentru Augmentin SR și a discutat o serie de indicații în detaliu, precum și PK/PD, afirmând că datele *in vivo* sprijină eficacitatea Augmentin SR împotriva infecțiilor cauzate de *S. pneumoniae* cu amoxicilină cu MIC ridicate (4-8μg/mL). Titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că rezultatele din faza III confirmă eficacitatea estimată a Augmentin SR în tratamentul clinic și a făcut referire la o serie de orientări care stabilesc utilizarea Augmentin SR în practica clinică.

CHMP a observat că principiile PK/PD au fost aplicate în dezvoltarea acestei formule, însă nu a fost efectuată nicio analiză efectivă PK/PD în baza de date clinice. Titularul autorizației de introducere pe piață a răspuns că Augmentin SR a fost dezvoltat pentru abordarea unei nevoi nesoluționate de ordin medical (eradicarea *S. pneumoniae* rezistent la penicilină cu MIC ≥ 2 μg/ml în infecțiile căilor respiratorii) și că programul de dezvoltare clinică a inclus studii de farmacocinetică pentru evaluarea proprietăților farmacodinamice sporite. Datele analizate demonstrează beneficiile clinice ale formulei SR, stând la baza pentru autorizării actualelor licențe naționale pentru Augmentin SR. Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat un rezumat cuprinzător al principalelor studii evaluate, precum și justificări și date suplimentare în sprijinul indicației privind pneumonia dobândită în comunitate, sinuzita bacteriană acută și exacerbările acute ale bronșitei cronice. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că Augmentin SR demonstrează eficacitate bacteriologică și clinică împotriva patogenilor respiratorii principali sensibili și rezistenți, atunci când este utilizat empiric. S-a demonstrat că medicamentul este extrem de util în zone cu o incidență ridicată a *S. pneumoniae* rezistent la amoxicilină sau la mai multe medicamente și în cazul pacienților selecțai (respectiv cu culturi microbiene de *S. pneumoniae* cu MIC până la 4μg/mL inclusiv ale amoxicilinei +/- acid clavulanic).

CHMP a confirmat motivația științifică și considerentele teoretice PK/PD ale dezvoltării acestei formule și faptul că aceasta are ca scop exclusiv tratamentul infecțiilor cauzate de SPRP. Indicația privind pneumonia dobândită în comunitate este justificată, însă indicațiile pentru sinuzită bacteriană

acută și exacerbările acute ale bronșitei cronice necesită discuții suplimentare. S-a observat că posologia recomandată pentru formula 16:1 este o doză zilnică de 4 g de amoxicilină și 250mg de acid clavulanic, având ca rezultat concentrații serice eficiente chiar și împotriva SPRP. Astfel, formula 16:1 ar trebui să fie eficientă în cazul tuturor indicațiilor pentru care s-a demonstrat eficacitatea altor formule. Cu toate acestea, deoarece datele provenind din studiile clinice sunt limitate în principal la date privind pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate în prezența co-morbidităților, CHMP a restricționat indicația privind pneumonia dobândită în comunitate. În plus, utilizarea Augmentin trebuie să fie limitată la indicații în cazul cărora sunt necesare ambele componente. Deoarece Augmentin SR a fost dezvoltat, testat clinic și aprobat pentru tratamentul SPRP, a fost reținută o precizare în vederea atenționării medicilor prescriptori cu privire la faptul că aceste formule sunt adecvate pentru utilizare în tratarea infecțiilor cauzate sau suspectate a fi cauzate de *S. pneumoniae* rezistent la penicilină. Pe scurt, următorul text armonizat care va fi inclus în RCP-urile armonizate a fost convenit și adoptat de către CHMP:

„Augmentin este indicat pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate la adulți și adolescenți cu vârste de cel puțin 16 ani, cauzate sau suspectate a fi cauzate de Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină (a se vedea punctul 5.1).

Trebuie luată în considerare orientarea oficială privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.”

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU AUGMENTIN INTRAVENOS FORMULELE 5:1 ȘI 10:1

Augmentin intravenos este indicat pentru tratamentul infecțiilor cu privire la care se consideră că necesită tratament parenteral datorită gravității infecției sau atunci când pacientul nu poate tolera tratamentul administrat pe cale orală. Au fost dezvoltate două formule intravenoase: o formulă 5:1 și o formulă 10:1. Aceste două formule permit flexibilitatea dozării amoxicilinei, în același timp furnizând o unitate de dozaj de acid clavulanic. Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat studii clinice comparative și necomparative care stabilesc siguranța și eficacitatea și a enumerat indicațiile studiate. Studiile au sugerat că o doză de 1,2g (1 000/200 mg; formula 5:1) de trei ori pe zi a fost în general adecvată pentru tratament și că, în multe cazuri, tratamentul intravenos a fost urmat de tratamentul pe cale orală. Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat o mare cantitate de date în sprijinul utilizării Augmentin intravenos, inclusiv studii și articole de specialitate confirmând eficacitatea atât a tratamentului intravenos cât și a celui secvențial intravenos/oral cu Augmentin pentru tratarea infecțiilor de la nivelul căilor respiratorii inferioare.

CHMP a fost în general de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață, însă a discutat în mai mare detaliu indicațiile privind infecțiile căilor respiratorii inferioare, infecțiile căilor respiratorii superioare, infecțiile tractului urinar, infecțiile ginecologice, infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, infecțiile osoase și articulare și profilaxia infecțiilor chirurgicale și a convenit și adoptat următorul text armonizat care va fi inclus în RCP-urile armonizate:

- *Infecții otorinolaringologice severe (precum mastoidita, infecțiile peritonsilare, epiglotita și sinuzita atunci când este însoțită de indicii și simptome sistemice)*
- *Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)*
- *Pneumonie dobândită în comunitate*
- *Cistită*
- *Pielonefrită*
- *Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulita, mușcăturile de animale, abcesul dentar cu celulită răspândită*
- *Infecții osoase și articulare, în special osteomielită*
- *Infecții intra-abdominale*
- *Infecții genitale feminine.*

Tratamentul profilactic împotriva infecțiilor asociate cu proceduri chirurgicale majore, precum cele care implică:

- *Tractul gastrointestinal*
- *Cavitatea pelviană*
- *Capul și gâtul*
- *Intervenții chirurgicale asupra tractului biliar.*

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Diversele formule de Augmentin care diferă în termeni de proporție a amoxicilinei în raport cu acidul clavulanic permit medicului prescriptor să modifice doza fiecărui component în mod independent și oferă avantajul unei injecții sau a unui comprimat combinat. Motivația a fost aceea de a menține o doză fixă de acid clavulanic pentru fiecare doză de Augmentin, variind în același timp cantitatea de amoxicilină în funcție de severitatea infecției, locul infecției (și, prin urmare, gama probabilă de patogeni) și tiparul local al sensibilității patogenilor probabili la amoxicilină/acid clavulanic. Pentru a oferi recomandări armonizate de dozare pentru toate țările, pentru fiecare formulă se propune o doză standard și o doză mai mare, atât pentru adulți, cât și pentru copii. Pentru anumite indicații și în zonele cu o prevalență mai mare a organismelor rezistente, chiar dacă infecția nu este clasificată ca „severă”, poate fi adecvată o schemă de tratament cu doză mai mare. Prin urmare, atunci când se ia în considerare doza zilnică totală de amoxicilină pentru diverse grade de severitate a infecției, există o oarecare suprapunere a recomandărilor, ceea ce permite medicului prescriptor să aleagă cea mai adecvată schemă de dozare pentru nevoile pacientului individual (inclusiv vârsta, greutatea și funcția renală). Recomandările pediatrice au fost armonizate în funcție de intervale de greutate mai degrabă decât în funcție de vârstă, singura excepție fiind o limită de vârstă mai scăzută pentru pacienții foarte tineri. Recomandările privind dozele pentru pacienții cu funcție renală sau hepatică redusă au fost, de asemenea, simplificate și armonizate.

Au fost adăugate și precizări pentru formulele care conțin 125 mg de acid clavulanic pe doză, menționându-se că dacă este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă utilizarea unei alte formule de Augmentin pentru a se evita administrarea dozelor zilnice mari de acid clavulanic în mod neneccesar. Toate discuțiile specifice unei anumite formule de Augmentin sunt prezentate mai jos.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 2:1 (ORAL)

Această formulă nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârste sub șase ani. La adulți, doza mai mare este recomandată pentru infecții severe, inclusiv infecții cronice și recurente ale tractului urinar și ale căilor respiratorii inferioare. La copii, cea mai mare doză este recomandată pentru infecții precum otita medie, sinuzită, infecții ale căilor respiratorii inferioare și ale tractului urinar. CHMP a fost de acord asupra recomandărilor privind posologia pe baza intervalelor de greutate la populația pediatrică, precum și asupra propunerii privind diferite scheme de dozaj luând în considerare argumentul că „alegerea schemei de dozaj este determinată de nivelul de context predominant al rezistenței și de factori precum severitatea infecției”. Cu toate acestea, având în vedere rezultatele celor mai recente studii, CHMP a inclus o precizare potrivit căreia schemele de tratament cu doze scăzute (2:1 și 4:1) nu sunt adecvate pentru utilizare atunci când există un risc ridicat ca probabilitatea patogeni să aibă o sensibilitate redusă sau rezistență la agenții betalactamici care nu este mediată de beta-lactamazele care pot fi inhibitate de acidul clavulanic. Secțiunea referitoare la doza zilnică a fost revizuită și a fost îmbunătățită accesibilitatea textului. Textul referitor la posologie a fost revizuit, oferind orientări privind dozele pentru utilizarea suspensiei de Augmentin la copii cu vârste peste 6 ani și cu o greutate sub 40 kg. CHMP a efectuat, de asemenea, o diferențiere între comprimatele 2:1 (și comprimatele cu dispersie) și pulberea pentru suspensie orală. Limita inferioară pentru comprimate este 40 kg greutate corporală pe baza dozei minime (250/125 mg de trei ori pe zi) în timp ce limita inferioară pentru vârstă este limitată la 6 ani, pe baza formulelor 2:1 aprobate în prezent.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 4:1 (ORAL)

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele mai mari de 40/10 mg/kg/zi la copii cu vârste sub 2 ani. La adulți doza mai mare este recomandată pentru infecții severe, inclusiv infecții cronice și recurente ale tractului urinar și infecțiile de la nivelul căilor respiratorii inferioare. La copii, doza mai mare este recomandată pentru infecții precum otita medie, sinuzita, infecțiile căilor respiratorii inferioare și infecțiile tractului urinar. În ansamblu, CHMP a fost de acord cu recomandările privind dozajul în funcție de intervale de greutate la populația pediatrică, precum și cu propunerea privind diferitele scheme de dozaj luând în considerare argumentul că „alegerea schemei de dozaj este determinată de nivelul prevalent de context al rezistenței și (în anumite state membre) de factori precum severitatea infecției”. Cu toate acestea, având în vedere rezultatele celor mai recente studii, CHMP a inclus o precizare potrivit căreia schemele de tratament cu doze mai mici (2:1 și 4:1) nu sunt adecvate pentru utilizare atunci când există un risc ridicat ca patogenii probabili să prezinte o sensibilitate redusă sau rezistență la agenții betalactamici care nu este mediată de beta-lactamaza care poate fi inhibată de acidul clavulanic. Secțiunea referitoare la doza zilnică a fost revizuită și a fost îmbunătățită accesibilitatea textului.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 7:1 (ORAL)

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la doze mai mari de 45/6,4 mg/kg/zi la copii cu vârste sub 2 ani și, prin urmare, nu pot fi făcute recomandări privind dozele pentru această populație. La adulți, doza mai mare este recomandată pentru infecții severe, inclusiv infecții cronice și recurente ale tractului urinar și infecții ale căilor respiratorii inferioare. La copii, doza mai mare este recomandată pentru infecții precum otita medie, sinuzita, infecții ale căilor respiratorii inferioare și infecții ale tractului urinar. În ansamblu, CHMP a convenit și a adăugat o precizare care reflectă schema de tratament propusă în termeni de raționament PK/PD și prevalența rezistenței pe teritoriul Europei.

Textul referitor la doza zilnică a fost revizuit și a fost îmbunătățită accesibilitatea acestuia. Datele disponibile în sprijinul schemelor de tratament cu administrare de două ori pe zi și de trei ori pe zi au fost reflectate, iar schema de tratament de două ori pe zi a fost menționată ca doză standard, în timp ce schema de tratament de trei ori pe zi a fost menționată ca doză mai mare *în special pentru infecții precum otita medie, sinuzita, infecțiile căilor respiratorii inferioare și infecțiile tractului urinar*, oferind medicului prescriptor flexibilitatea de a alege cea mai adecvată schemă de dozaj pe baza factorilor clinici și locali/regionali.

DOZE ȘI METODE DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 8:1 (ORAL)

Nu există date clinice pentru copii cu vârste sun o lună. Prin urmare, nu pot fi făcute recomandări privind dozajul la această populație. La adulți, doza mai mare este recomandată pentru infecții severe, inclusiv infecții cronice și recurente ale tractului urinar și infecții ale căilor respiratorii inferioare. La copiii cu vârste peste o lună, doza mai mare este recomandată pentru infecții mai severe. CHMP a recomandat retragerea recomandării privind dublarea schemelor de tratament 2:1 și 4:1, preferându-se utilizarea formulei cu proporție mai mare de amoxicilină față de acidul clavulanic, respectiv formulele 7:1 și 8:1.

Nu există date care să vină în sprijinul mențiunii referitoare la o doză maximă zilnică acceptabilă de acid clavulanic. Deoarece se consideră că o doză zilnică de 375 mg inhibă suficient beta-lactamazele sensibile, mențiunea propusă a fost considerată a reflecta mai bine situația decât specificarea unei doze zilnice maxime. CHMP a fost de acord, deoarece aceasta ar trebui să aibă ca rezultat o doză zilnică standard de acid clavulanic pentru toate formulele cu 125 mg de acid clavulanic per doză. Această doză zilnică standard nu trebuie depășită și reprezintă în realitate o doză zilnică maximă, contribuind la utilizarea în siguranță a Augmentin. Doza standard este de trei ori pe zi, iar CHMP a limitat doza mai mică la infecții cutanate și ale țesuturilor moi și la sinuzita non-severă.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 14:1 (ORAL - ES)

Formula de Augmentin 14:1 a fost dezvoltată în mod specific pentru utilizare la copii (care cântăresc mai puțin de 40 kg) atunci când sunt necesare concentrații mai mari de amoxicilină, însă cu aceeași unitate de dozaj pentru acidul clavulanic. Recomandările referitoare la doze pentru Augmentin ES sunt justificate de siguranța clinică și datele referitoare la eficacitate în cazul OMA. Doza recomandată a suspensiei de Augmentin ES este 90/6,4 mg/kg/zi în două doze separate la interval de 12 ore timp de 10 zile. Nu există date privind combinația amoxicilină/acid clavulanic la copii cu vârste sub 3 luni.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 16:1 (ORAL - SR)

Formula Augmentin 16:1 a fost dezvoltată și studiată pentru indicații specifice la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și mai mari, atunci când sunt necesare concentrații mai mari de amoxicilină în raport cu acidul clavulanic. Recomandările privind dozele pentru Augmentin SR sunt sprijinite de o mare cantitate de date clinice privind siguranța și eficacitatea. Augmentin SR joacă un rol important în tratamentul infecțiilor, în special în țări și zone cu niveluri ridicate ale rezistenței *S. pneumoniae*. Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat schema de dozaj și a afirmat că mecanismul inhibării beta-lactamazelor de către acidul clavulanic este diferit de cel al amoxicilinei: în timp ce amoxicilina este un agent bactericid puternic care acționează legându-se la una sau mai multe proteine care se leagă de penicilină (PBP) implicate în sinteza peretelui celular, acidul clavulanic este un inhibitor ireversibil competitiv al anumitor beta-lactamaze bacteriene intracelulare și previne inactivarea amoxicilinei de către aceste enzime. Astfel, eradicarea eficientă a organismelor care produc beta-lactamază de către combinația amoxicilină/acid clavulanic se bazează pe inhibarea inițială eficace a beta-lactamazei de către acidul clavulanic. De asemenea, un efect inhibitor post-beta-lactamază (PLIE) reprezintă o altă justificare pentru concluzia potrivit căreia efectele inhibitoare ale acidului clavulanic împotriva beta-lactamazelor persistă în mare măsură odată ce acidul clavulanic în sine dispare efectiv din ser. Studiile clinice privind pneumonia dobândită în comunitate și exacerbările acute ale bronșitei cronice confirmă, de asemenea, eficacitatea Augmentin SR în tratamentul infecțiilor datorate *H. influenzae* și *M. catarrhalis* care produc beta-lactamază. Titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că datele disponibile confirmă faptul că schema de tratament cu Augmentin SR conține suficient acid clavulanic pentru a oferi o protecție completă împotriva beta-lactamazei produse de *H. influenzae* și *M. catarrhalis*. CHMP a fost de acord că doza de 125 mg de acid clavulanic de două ori pe zi este considerată adecvată pentru inhibarea beta-lactamazelor produse de *H. influenzae* și *M. catarrhalis*.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 5:1 (INTRAVENOS)

Tratamentul profilactic în urma intervențiilor chirurgicale cu Augmentin intravenos trebuie să aibă ca scop protejarea pacientului în perioada în care este expus riscului de infecție. Indiciile clinice clare de infecție în cazul operațiilor necesită un ciclu normal de tratament intravenos sau oral postoperator. CHMP a convenit asupra eliminării mențiunii privind adăugarea de amoxicilină pentru formula 5:1, deoarece formulele 10:1 reprezintă o alternativă adecvată. Titularul autorizației de introducere pe piață a propus că o frecvență de administrare mai mare decât de trei ori pe zi (la fiecare 8 ore) este adecvată în anumite state membre, în funcție de tipul de infecție sau de procedura chirurgicală. CHMP nu a fost de acord, deoarece limitarea la administrarea de trei ori pe zi se bazează pe doza maximă de acid clavulanic care nu trebuie depășită în lipsa unor dovezi clare.

Dozajul la 12 ore pentru formula 5:1 a fost analizată pentru tratamentul infecțiilor, majoritatea studiilor clinice evaluând o schemă de administrare de trei ori pe zi. În plus, o schemă de administrare de două ori pe zi pentru formula 5:1 la adulți (≥ 40 kg) nu ar oferi caracteristicile PK/PD adecvate, iar parametrii farmacocinetici pentru o doză de 1,2 g administrată intravenos nu au fost determinați. Cu toate acestea, pentru 1,1 g de combinație amoxicilină/acid clavulanic administrată de trei ori pe zi, $T > MIC$ a fost prezent pentru 40% din intervalul de dozare pentru patogeni cu MIC de până la 4 μ g/mL. Astfel, o schemă de administrare de două ori pe zi nu ar atinge obiectivul PK/PD impus necesar pentru eradicarea patogenilor cu MIC mai mare. Patogenii cu MIC mai mare tind să aibă o

prevalență mai mare la pacienții cu infecții mai grave, iar o schemă de tratament de două ori pe zi intravenos ar putea eventual să conducă la rezultate mai puțin corespunzătoare. În cele din urmă, posologia pediatrică pentru formula 5:1 a fost revizuită, deoarece dozele intravenoase de acid mai mari de 5 mg/kg nu sunt recomandate, iar punctul 4.2 conține deja texte care recomandă utilizarea unor concentrații diferite atunci când sunt necesare doze mai mari de amoxicilină.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE PENTRU AUGMENTIN FORMULA 10:1 (INTRAVENOS)

Tratamentul profilactic în urma intervențiilor chirurgicale cu Augmentin intravenos trebuie să aibă ca scop protejarea pacienților pe perioada în care sunt expuși riscului de infecție. Indiciile clare de infecție în urma operației vor necesita un ciclu normal de tratament intravenos sau oral postoperator. Pe baza argumentului privind eliminarea adaosului de amoxicilină pentru formula 5:1, au fost adăugate informații privind creșterea dozei de acid clavulanic. Frecvența administrării a fost revizuită, deoarece nu ar trebui să fie mai mare decât de trei ori pe zi (la fiecare 8 ore), pe baza dozei maxime de acid clavulanic care nu trebuie depășită în absența unor dovezi științifice clare. În concordanță cu discuția anterioară privind dozajul la 12 ore, CHMP a modificat posologia pentru formula intravenoasă 10:1 în consecință.

TRECEREA LA TRATAMENTUL PE CALE ORALĂ

CHMP a fost de acord cu propunerea titularului autorizației de introducere pe piață de a include un text în RCP-ul mai multor formule de Augmentin cu privire la posibilitatea de a se trece de la tratamentul intravenos la cel oral pentru o serie de indicații, însă a formulat un aviz potrivit căruia trecerea de la tratamentul intravenos la cel oral nu este restricționată la anumite indicații și trebuie să fie o opțiune pentru toate indicațiile. În plus, trecerea de la tratamentul intravenos la cel oral pentru Augmentin 14:1 (ES) și 16:1 (SR) a fost considerată o opțiune importantă pentru trecerea de la tratamentul intravenos în cazul infecțiilor în care SPRP sunt, sau sunt considerate a fi agentul cauzator și atunci când continuarea tratamentului pe cale orală cu Augmentin este necesară. Prin urmare, următorul text a fost adoptat pentru toate formulele de Augmentin intravenos de către CHMP:

„Tratamentul cu Augmentin poate fi început printr-o formulă intravenoasă și completat cu o formulă orală corespunzătoare, astfel cum se consideră adecvat pentru pacientul în cauză.”

DOZE ÎN CAZUL POPULAȚIILOR SPECIALE DE PACIENȚI

Pentru insuficiența renală, literatura de specialitate privind farmacocinetica amoxicilinei și a acidului clavulanic atunci când sunt administrate pacienților cu insuficiență renală indică o scădere a clearance-ului renal al ambelor medicamente și că scăderea funcției renale are o mai mare influență asupra clearance-ului amoxicilinei decât asupra clearance-ului acidului clavulanic. Titularul autorizației de introducere pe piață consideră că pentru schemele de tratament care utilizează formulele 7:1 și 8:1 și formula intravenoasă 10:1 nu există suficiente care să stea la baza recomandării referitoare la doze pentru pacienții cu insuficiență renală severă (<30 mL/min). În schimb, medicii prescriptori sunt îndrumați să utilizeze formula 4:1, pentru care nivelurile terapeutice de acid clavulanic în aceste cazuri au fost detaliate în literatura de specialitate. Titularul autorizației de introducere pe piață a confirmat, de asemenea, că posologia pentru formula 4:1 la pacienții cu insuficiență renală este recomandată la scară largă pe întreg teritoriul Uniunii Europene. Pentru insuficiența hepatică nu există date suficiente privind recomandările de dozaj; medicilor prescriptori li se recomandă să stabilească dozele cu precauție și să monitorizeze funcția hepatică la intervale regulate. La punctul 4.4 a fost inclus un text pentru toate formulele pentru a se reafirma că Augmentin trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților cu insuficiență hepatică.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Punctul referitor la contraindicații din RCP definește acele situații în care medicamentul nu trebuie administrat pacientului din motive de siguranță. Contraindicațiile discutate se aplică tuturor formulelor

de Augmentin. În special, au fost discutate contraindicațiile privind mononucleoza, insuficiența hepatică severă sau disfuncția hepatică, prezența aspartamului în suspensia orală și hipersensibilitatea la amoxicilină, acid clavulanic sau la oricare dintre excipienți. CHMP a considerat că o contraindicație pentru toți agenții betalactamici este inadecvată și restrictivă în mod neneccesar, putând exclude utilizarea mai multor agenți betalactamici la pacienți cărora li s-ar putea administra în siguranță. Următoarele afirmații au fost convenite pentru RCP-ul armonizat în vederea abordării acestui aspect:

„Hipersensibilitate la substanțele active, la orice peniciline sau la oricare dintre excipienți.

Antecedente de reacții hipersensibile severe imediate (de exemplu, anafilaxie) la oricare alt agent betalactamic (de exemplu, o cefalosporină, carbapenem sau monobactam).

Antecedente de icter/insuficiență hepatică datorită combinației amoxicilină/acid clavulanic (a se vedea punctul 4.8).”

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale de utilizare

Acest punct conține informații detaliate privind condițiile și grupele speciale de pacienți în cazul cărora Augmentin trebuie utilizat cu precauție. Pentru toate formulele de Augmentin se aplică aceleași atenționări și precauții, în afara unui număr de precizări specifice formulilor, precum precizările specifice formulilor intravenoase care se referă la conținutul de sodiu și potasiu al Augmentin. În special, au fost analizate datele privind insuficiența renală, cristaluria și proliferarea excesivă a infecțiilor fungice și pustuloza exantematică generalizată acută (PEAG) și s-au făcut propuneri privind un text armonizat. Titularul autorizației de introducere pe piață a analizat, de asemenea, precizările suplimentare existente în cadrul RCP-urilor din mai multe state membre. Majoritatea precizărilor fie erau deja acoperite de textul armonizat, fie nu dispuneau de dovezi justificative. Au fost discutate precizările privind tratamentul pacienților în vârstă (>60 ani), posibilul efect al amoxicilinei asupra analizelor privind glucoza, malabsorbția de glucoză-galactoză și rezultatele fals-pozitive la testele cu antigen *Aspergillus Platelia* în timpul tratamentului. Pe scurt, a fost convenit și adoptat de către CHMP un text armonizat pentru a fi inclus în RCP-ul armonizat.

Punctul 4.5 – Interacțiunea cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Interacțiunile se aplică tuturor formulilor de Augmentin. Amoxicilina, la fel ca alte antibiotice betalactamice, este în mare parte excretată pe cale renală și nu este metabolizată de enzimele CYP450; acidul clavulanic este parțial metabolizat de ficat și în mare parte excretat nemodificat în urină. În concordanță, este improbabil ca interacțiunile cu medicamentele metabolice care afectează nivelurile oricăruia dintre componente într-o măsură semnificativă să fie importante din punct de vedere clinic. CHMP a analizat cercetarea detaliată a literaturii de specialitate și analizele datelor disponibile efectuate de titularul autorizației de introducere pe piață și a fost de acord cu textul referitor la anticoagulanții orali, însă a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să includă o mențiune privind interacțiunea cu metotrexatul. CHMP a convenit asupra unui text care precizează clar că utilizarea concomitentă a probenecidului și a Augmentin nu este recomandată. Temeiul științific pentru includerea unei precizări privind interacțiunea cu contraceptivele orale a fost evaluat și nu există dovezi privind interacțiunea dintre Augmentin și contraceptivele orale.

Punctul 4.6 – Sarcina și alăptarea

Informațiile furnizate pentru acest punct se aplică tuturor formulilor de Augmentin. CHMP a evaluat analizele detaliate ale textelor autorizate și textul propus și, pe scurt, CHMP a considerat că utilizarea Augmentin trebuie evitată în timpul sarcinii, în afara cazului în care medicul consideră acest lucru esențial, iar combinația amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată în timpul alăptării numai după analizarea de către medicului curant a raportului beneficiu-risc. CHMP a convenit asupra unui text armonizat care va fi inclus în RCP-urile armonizate.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pentru toate formulele de Augmentin, CHMP a considerat că pot apărea reacții adverse și a inclus recomandări în RCP-ul armonizat.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

În ultimii ani, titularul autorizației de introducere pe piață a dezvoltat un proces proactiv de identificare a semnalelor de siguranță, constând în analiza permanentă a cazurilor individuale importante, analizarea datelor agregate privind evenimentele adverse prin utilizarea analizelor disproporționate și a analizei literaturii medicale de specialitate publicate. CHMP a cerut ca datele privind frecvența să fie utilizate în conformitate cu recomandările din orientarea privind RCP și a recomandat utilizarea unei introduceri pentru descrierea frecvențelor. Precizarea verbală a frecvențelor trebuie să fie conformă cu modelele actualizate QRD, iar frecvențele trebuie să fie enumerate într-un tabel. CHMP a adoptat un text armonizat pentru acest punct.

Punctul 4.9 - Supradozaj

CHMP a recomandat includerea următorului text în RCP-ul armonizat:

„Simptome și indicii de supradozaj

Pot apărea simptome gastrointestinale și tulburarea echilibrului fluidelor și al electroliților. A fost observată cristalurie provocată de amoxicilină, în anumite cazuri conducând la insuficiență renală. (a se vedea punctul 4.4).

Pot apărea convulsii la pacienții cu disfuncții renale sau la cei cărora li se administrează doze mari.

Au fost raportate cazuri în care amoxicilina s-a precipitat în cateterele urinare, în special după administrarea intravenoasă a unor doze mari. Permeabilitatea trebuie verificată cu regularitate (a se vedea punctul 4.4).

Tratamentul intoxicațiilor

Simptomele gastrointestinale pot fi tratate simptomatic, acordându-se atenție echilibrului apă-electroliți.

Combinarea amoxicilină/acid clavulanic poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.”

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Acest punct este deosebit de important pentru medicamente antibacteriene. Titularul autorizației de introducere pe piață a actualizat RCP-urile pentru Augmentin în conformitate cu orientarea CHMP privind dezvoltarea agenților antibacterieni. Au fost făcute propuneri pentru fiecare subpunct („Mod de acțiune” și „Mecanisme de rezistență”, „Raportul PK/PD” și „Praguri de absorbție”). Pragurile de absorbție EUCAST trebuie utilizate exact așa cum au fost scrise de EUCAST, iar listele de patogeni pentru toate formulele au fost, de asemenea, limitate la patogenii importanți pentru indicațiile armonizate. CHMP a adoptat următoarea teză pentru a preciza că formulele Augmentin ES (14:1) și SR (16:1) pot fi utilizate pentru tratamentul *S. pneumoniae* cu sensibilitate scăzută la penicilină în indicațiile aprobate:

„Această formulă de amoxicilină/acid clavulanic este adecvată pentru tratamentul Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină doar în indicațiile autorizate (a se vedea punctul 4.1).”

Punctul 5.2 – Proprietăți farmacocinetice

Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat datele farmacocinetice pentru toate formulele existente de Augmentin, grupate în funcție de concentrațiile respective. Datele stau la baza punctelor corespunzătoare din RCP-urile autorizate propuse. Proprietățile ADME ale amoxicilinei și ale acidului clavulanic, individual și în combinație, au fost, de asemenea, expuse pe scurt. CHMP a fost de acord cu propunerea titularului autorizației de introducere pe piață. În sumar, CHMP a convenit și adoptat un text armonizat pentru a fi inclus în RCP-urile armonizate.

Punctul 5.3 – Date preclinice de siguranță

CHMP a luat în considerare prezentarea titularului autorizației de introducere pe piață și rezumatul diferitelor date disponibile ale acestei secțiuni și a convenit și adoptat un text armonizat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

Punctele 1, 2 și 3 vor fi completate la nivel național. În mod similar, punctele 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 și 6.5 vor fi, de asemenea, completate la nivel național. Pentru punctul 6.6 se menționează „fără cerințe speciale” privind eliminarea materialelor în exces.

PROSPECTUL ȘI TESTAREA DIN PERSPECTIVA UTILIZATORILOR

Modificările propuse menționate pentru RCP au fost reflectate în mod adecvat în prospecte, dacă acestea sunt relevante pentru pacienți. De asemenea, a fost realizată o analiză PIQ completă, iar prospectul a fost revizuit în consecință. Opțiunea privind divizarea comprimatelor de Augmentin SR pentru ușurința ingerării a fost evaluată și adoptată. A fost efectuată o testare cuprinzătoare și completă a prospectului de către utilizatori, iar CHMP a considerat că cele două rapoarte privind accesibilitatea, împreună cu rapoartele privind coerența sunt acceptabile.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- domeniul de aplicare al sesizării a fost armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului.

- rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de titularul autorizației de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației depuse și a dezbaterii științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Augmentin și denumirile asociate (a se vedea anexa I).