

## **PRÍLOHA II**

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE  
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍ SOMNEJ  
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

## VEDECKÉ ZÁVERY

### CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU AUGMENTIN A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Augmentin je osvedčený a často používaný antibakteriálny kombinovaný liek zložený z polosyntetického antibiotika amoxicilínu (vo forme amoxicilínu trihydrátu) a inhibítora  $\beta$ -laktamáz, kyseliny klavulanovej (vo forme draselskej soli). Amoxicilín/kyselina klavulanová boli pôvodne vyvinuté v rámci odozvy na potrebu perorálneho širokospektrálneho antibiotika účinného proti patogénom vytvárajúcim  $\beta$ -laktamázu. Perorálne zmesi Augmentinu sú na celom svete dostupné od roku 1981 a intravenózna zmes je dostupná od roku 1984. Časom sa pomer amoxicilínu ku kyseline klavulanovej menil tak, aby odrážal potreby týkajúce sa predpisovania lieku, aby sa dospelo k vhodnejšiemu dávkovaniu, a v rámci odozvy na odporúčania pre liečbu závažnejších infekcií alebo infekcií spôsobených rezistentnými organizmami. Amoxicilín účinkuje tak, že inhibuje enzým transpeptidázu zodpovedný za skríženú väzbu peptidoglykánu v bakteriálnej bunkovej stene, čím sa oslabuje bunková stena a bunka napuchne a praskne. Keďže amoxicilín sa ľahko hydrolyzuje prostredníctvom  $\beta$ -laktamázy, Augmentin tiež obsahuje inhibítora  $\beta$ -laktamázy, kyselinu klavulanovú, ktorá chráni amoxicilín pred rozpadom a rozširuje jeho antibakteriálne spektrum na mnohé baktérie, ktoré sú za bežných okolností rezistentné voči penicilínom a cefalosporínom.

Je povolený široký rozsah rôznych foriem Augmentinu so zvyšujúcim sa pomerom amoxicilínu ku kyseline klavulanovej na perorálne (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 a 16:1) a parenterálne (5:1 a 10:1) použitie v prípade dospelých a detí. Každé povolenie v rámci EÚ bolo získané prostredníctvom vnútroštátnej registrácie, čo viedlo k viacerým rozdielom v informácii o produkte, najmä v časti o indikáciách a dávkovaní. Začalo sa preto konanie s cieľom vyriešiť rozdiely medzi súhrnmi charakteristických vlastností lieku povolenými na vnútroštátnej úrovni a harmonizovať tak súhrny charakteristických vlastností lieku v rámci celej EÚ. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prediskutoval viacero indikácií a vyhodnotil ich na základe globálnej tabuľky s údajmi držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, na základe publikovaných údajov, literatúry, príslušných štúdií a súčasnej klinickej praxe. Vyhodnotenie pomeru prínosu a rizika pre sériu zmesí schválených v rôznych členských štátoch sa uskutočnilo s odkazom na existujúce vzorce rezistencie v tých členských štátoch, kde je liek uvedený na trh. Hodnotenie pomeru prínosu a rizika, ktoré uskutočnil výbor CHMP, neriešilo použitie týchto produktov na iných trhoch, kde môžu platiť iné vzorce rezistencie.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil odôvodnenia pre rôzne zmesi zoskupené podľa pomerov amoxicilínu/kyseliny klavulanovej, a to bez ohľadu na sily a liekové formy v rámci každej skupiny týchto pomerov. Pokiaľ ide o časti 4.1 a 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku, diskutovalo sa o navrhnutom znení textu pre zmesi s rovnakým pomerom amoxicilínu/kyseliny klavulanovej, počnúc najnižším pomerom 2:1 až po najvyšší perorálny pomer 16:1 a intravenóznym (IV) pomerom 10:1. Pokiaľ ide o ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľov, navrhnuté znenie textu je aplikovateľné na všetky zmesi, a to bez ohľadu na pomer, s výnimkou prípadov, keď je jasne uvedený. Počas hodnotenia sa identifikovali nevyriešené otázky, ktoré má zodpovedať držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh.

#### 2.1 Kritické hodnotenie

##### Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Pred harmonizáciou, na začiatku postupu, boli indikácie pre rôzne pomery zoradené takto:

- perorálne formy s nižším pomerom (2:1, 4:1 a 7:1) všeobecne povolené pre rovnakú skupinu indikácií;
- dva intravenózne pomery (5:1 a 10:1) povolené pre rovnakú skupinu indikácií;
- Augmentin ES (mimoriadna sila) a Augmentin s nepretržitým uvoľňovaním (SR) vyvinuté tak, aby sa splnili konkrétne klinické potreby v súvislosti s výskytom rezistentných patogénov. Táto skupina indikácií sa odlišuje od skupiny indikácií pre zmesi s nižším pomerom;

- zmesi s pomerom 8:1 na všeobecné použitie v prípade populácie s normálnou funkciou obličiek, schválené len vo Francúzsku a spojené s vlastnou skupinou indikácií.

### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE SPOLOČNÉ PRE NIEKOĽKO POMEROV AUGMENTINU:**

#### Tonzilitída

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uznal, že Augmentin nie je liek prvej voľby na liečbu akútnej streptokokovej tonzilitídy, ale odporúča sa ako možná alternatíva na liečbu pacientov, ktorí majú početné opakované epizódy streptokokovej tonzilitídy, pretože Augmentin preukázal vysokú mieru likvidácie streptokokov v nosohltane. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preto usúdil, že Augmentin je účinný liek na opakovanú tonzilitídu, keďže je účinný a bežne používaný na liečbu infekcií horných dýchacích ciest vo všeobecnosti a je tiež účinný proti grampozitívnym a gramnegatívnym kokovým baktériám a anaeróbnym organizmom. Okrem toho kyselina klavulanová chráni amoxicilín pred inaktiváciou v prípadoch, keď infekcie môžu byť polymikrobiálne alebo keď môžu byť prítomné nepatogénne vytvárajúce  $\beta$ -laktamázu. Výbor CHMP poznamenal, že tonzilitída/faryngitída a nekomplikovaná sinusitída sú často vírusového pôvodu a mali by sa liečiť amoxicilínom samotným alebo penicilínom, keď sú spôsobené baktériami – najčastejším patogénom je *S. pyogenes*, ktorý je vždy citlivý na penicilín. Liečba opakovanej tonzilitídy Augmentinom je založená na predpoklade, že betalaktamázy iných baktérií v ústnej dutine vylučujú do okolia svoju betalaktamázu, a tak inaktivujú nechránené penicilíny. Výbor CHMP súhlasil s tým, že dostupný dôkaz pre túto indikáciu nie je dostatočný, pokiaľ nebude nepodporený klinickými údajmi a vypustil túto indikáciu pre všetky zmesi.

#### Septikémia

Výbor CHMP požadoval stiahnuť indikáciu septikémie vo všeobecnosti, pretože ložisko septikémie sa musí liečiť adekvátne, a preto táto indikácia nie je prijateľná. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh súhlasil so stiahnutím indikácie septikémie zo všetkých súhrnov charakteristických vlastností lieku pre perorálne a parenterálne zmesi.

### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE SPOLOČNÉ PRE POMERY AUGMENTINU 2:1, 4:1, 7:1 A 8:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol rovnaké indikácie pre pomery 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, o ktorých sa diskutovalo spoločne. Rovnocennosť rôznych dávkovacích režimov potvrdili randomizované klinické skúšky zahŕňajúce dospelých s viacerými infekciami získanými v komunite a deti.

#### Infekcie močovej a pohlavnej sústavy

Výbor CHMP dospel k záveru, že takto všeobecná indikácia nie je prijateľná, pretože ani amoxicilín v kombinácii s kyselinou klavulanovou ani amoxicilín samotný nie sú v súčasnosti indikované na liečbu ochorení zapríčinených organizmom *N. gonorrhoeae*. Výbor CHMP po posúdení odpovedí poskytnutých držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh súhlasil s tým, že Augmentin je vhodný liek na požadované indikácie cystitídy a pyelonefritídy. Hoci mnohé patogény spôsobujúce infekcie močových ciest prejavujú mieru rezistencie voči Augmentinu > 10 %, považuje sa za vhodnú alternatívu, pretože pre všetky antimikrobiálne lieky s touto indikáciou je tento problém spoločný a voľba lieku závisí od pacienta a epidemiologickej situácie. Výbor CHMP prijal indikácie „Cystitída“ a „Pyelonefritída“.

#### Vnútrobbrušná sepsa

Amoxicilín/kyselina klavulanová sa neodporúča na liečbu vnútrobbrušnej sepsy. Empirická antibakteriálna liečba musí obsiahnuť široké spektrum aeróbných a anaeróbných patogénov. Augmentin má vhodné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, na základe čoho by bolo možné predpokladať klinickú účinnosť proti grampozitívnym a mnohým gramnegatívnym patogénom vrátane anaeróbných patogénov, a dobre preniká do pobrušnice. V dôsledku týchto vlastností je to

vhodné antibiotikum na vnútrobrušné infekcie. Výbor CHMP potvrdil údaje a odôvodnenie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, najmä polymikrobiálnu povahu vnútrobrušných infekcií, a nedávne použitie Augmentinu v kontrolovaných skúškach podporuje použitie lieku pri úvodnej empirickej intravenózne liečbe a po jej ukončení pri pokračovaní prostredníctvom perorálnej liečby. Toto ďalej potvrdzuje aj niekoľko dokumentov o usmerneniach a výbor CHMP prijal pre intravenózne zmesi Augmentinu indikáciu: „*Vnútrobrušné infekcie*“.

#### Infekcie horných dýchacích ciest

Výbor CHMP vzal na vedomie na klinické skúšky porovnávajúce účinnosť rôznych dávkovacích režimov amoxicilínu/kyseliny klavulanovej pri opakovanej tonzilitíde a skutočnosť, že viacero vnútroštatných usmernení odporúča Augmentin alebo penicilín + inhibítor betalaktamázy ako liečbu prvej línie akútneho zápalu stredného ucha, čo je zvyčajne bakteriálna superinfekcia s hnisavým alebo mikrohnisavým výtokom v strednom uchu. Akútny zápal stredného ucha je v prípade dospelých osôb zriedkavý, ale baktérie, ktoré ho spôsobujú, sú rovnaké ako v prípade detí a voľba liečby sa neodlišuje. Odporúčaná liečba je amoxicilín/kyselina klavulanová, najmä ak nie sú dostupné žiadne bakteriologické ukazovatele. V prípade iných infekcií ako je akútny zápal stredného ucha sa antibiotická liečba na začiatku zvyčajne neodporúča. Teda táto indikácia je dobre známa a výbor CHMP dospel k záveru, že indikácia by sa mala obmedziť na znenie „*akútny zápal stredného ucha*“.

#### Infekcie dolných dýchacích ciest a akútna bronchitída

Antibiotická liečba by mala podľa usmernení v prípade pacientov s infekciou dolných dýchacích ciest prichádzať do úvahy v týchto situáciách: podozrenie na zápal pľúc alebo potvrdený zápal pľúc, vybrané exacerbácie chronického obštrukčného ochorenia pľúc, pacienti vo veku > 75 rokov s horúčkou, zlyhávanie srdca, diabetes mellitus a závažná neurologická porucha. Tieto indikácie sú schválené vo všetkých krajinách EÚ a Augmentin sa akceptuje ako účinná liečba podľa viacerých vnútroštatných usmernení. V prípade akútnej bronchitídy u detí sa v usmerneniach uvádza, že u priemerného pacienta s nekomplikovanou infekciou dolných dýchacích ciest v primárnej starostlivosti, u ktorého nie je podozrenie na zápal pľúc, antibiotická liečba nepreukázala žiadny prínos v porovnaní s placebom. Na základe Cochranovho prehľadu sa dospelo k záveru, že antibiotická liečba v prípade pacientov s akútnou bronchitídou má mierny účinok, ktorý neprevyšuje vedľajšie účinky liečby. Výbor CHMP usúdil, že najakútnejšie prípady bronchitídy sú vírusového pôvodu a systémová potreba antibiotickej liečby je sporná. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh súhlasil so stiahnutím indikácie akútnej bronchitídy, pretože znenie „*Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej)*“ odzrkadľuje túto indikáciu presnejšie.

#### Infekcie kože a mäkkého tkaniva

Výbor CHMP vzal do úvahy, že amoxicilín/kyselina klavulanová sa hodnotili pri nekomplikovaných infekciách kože a mäkkého tkaniva vrátane takých stavov ako je napríklad infekcia rán, absces, celulitída, furunkulóza a impetigo. Uskutočnili sa rôzne komparatívne a nekomparatívne štúdie skúmajúce infekcie kože a mäkkého tkaniva a zahŕňajúce dospelých a deti. Výbor CHMP v súvislosti s celulitídou usúdil, že súčasťou liečby typického prípadu erysipelasu alebo celulitídy by malo byť antibiotikum účinné proti streptokokom, a preto usúdil, že amoxicilín/kyselina klavulanová môže byť alternatívnou liečbou nekomplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív. Podávanie perorálnych alebo parenterálnych antibiotík pri uhryznutí zvierat'om závisí od hĺbky a závažnosti rany a od času, ktorý uplynul od uhryznutia. Výbor CHMP súhlasí s tým, že amoxicilín/kyselina klavulanová sa bežne používajú ako liečba prvej línie pri uhryznutí zvierat'om, a preto prijal toto znenie: „*Infekcie kože a mäkkého tkaniva, najmä celulitída, uhryznutia zvierat'om a závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou.*“

#### Infekcie kostí a kĺbov

Infekcie kostí predstavujú diagnostickú alebo terapeutickú výzvu, pretože k vzniku infekcie kostí/kĺbov prispievajú mnohé exogénne a endogénne faktory. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nepredložil žiadne údaje podporujúce túto indikáciu, ale navrhol zmeniť klasifikáciu tejto indikácie na osteomyelitídu a predložil rozsiahle odôvodnenie spolu s diskusiou o farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach. Boli predložené údaje od niekoľkých stoviek pacientov a súhrn

klinických údajov na podporu liečby osteomyelitídy. Z údajov o bezpečnosti vyplýva, že dlhodobé podávanie nezvyšuje výskyt ani závažnosť vedľajších účinkov v porovnaní s kratšími liečebnými kúrami. O vhodnej dĺžke liečby neexistuje žiadny dohovor, pretože sa musia brať do úvahy ďalšie faktory, ako je napríklad rozsah infekcie, typ patogénu, klinická reakcia a prítomnosť základných rizikových faktorov, ale súčasné súhrny charakteristických vlastností lieku uvádzajú len, že pacienti liečení viac ako 14 dní musia byť pozorne sledovaní. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že liečba osteomyelitídy Augmentinom má byť najprv parenterálna a potom sa má prejsť na perorálnu liečbu. Augmentin sa považuje za vhodný na liečbu osteomyelitídy, pretože má vhodné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, je účinný proti *S. aureus* citlivému na meticilín, gramnegatívnym baktériám (citlivé izoláty) a tiež anaeróbnym baktériám a polymikrobiálnym infekciám. Intravenózne a perorálne zmesi uľahčujú prechod z jednej formy liečby na druhú alebo postupnú liečbu od úvodnej intravenózne liečby po následnú perorálnu liečbu. Výbor CHMP uznal tieto argumenty a súhlasil s tým, že Augmentin je vhodný pre túto indikáciu. Výbor CHMP prijal toto znenie:

*„Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.“*

Diskusia sa tiež sústredila na dĺžku liečby a výbor CHMP schválil úpravu časti 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku. Výbor CHMP prijal toto znenie:

*„Dĺžka liečby by mala byť určená reakciou pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhšiu liečbu. Liečba by nemala trvať bez kontroly dlhšie ako 14 dní. Pozri tiež časť 4.4 o dlhodobej liečbe.“*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE PRE POMER AUGMENTINU 2:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

V mnohých krajinách sa stal pomer 2:1 zaužívaným dávkovacím režimom a skúmal sa v mnohých klinických štúdiách, pričom mnohé z nich uskutočnili nezávislé výskumné skupiny a jednotlivci. Údaje väčšinou pochádzajú z rozsiahlej publikovanej literatúry a zahŕňajú komparatívne údaje týkajúce sa iných antibakteriálnych liekov používaných v prípade liečby rôznych infekcií, pre ktoré je indikovaný Augmentin. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil prehľad indikácií, ktoré sú v súčasnosti schválené a rokoval o každej skupine indikácií, odvolávajúc sa na klinický vývoj, štúdie a usmernenia. Hlavné indikácie, o ktorých sa diskutovalo v súvislosti s pomerom Augmentinu 2:1, sa týkali infekcií močovej a pohlavnej sústavy, infekcií dýchacích ciest a infekcií kože a mäkkých tkanív. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež diskutoval o farmakokinetike a farmakodynamike pomeru 2:1 a uviedol, že čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ( $T > MIC$ ) určuje účinnosť  $\beta$ -laktámových antibakteriálnych liekov.

Výbor CHMP vzal do úvahy indikácie pre pomer 2:1 so zreteľom na zväčšujúce sa spektrum rezistencie spôsobujúcich činiteľov, rizika nízkej dávky pri liečbe baktérií s vyššími hodnotami MIC a vzniku rezistencie. Vzorec vývoja kmeňov, ktoré nie sú citlivé na penicilíny, a súčasná miera rezistencie sa v Európe veľmi líšia a miera rezistencie sa tiež časom zmenila. Treba tiež vziať do úvahy počet prechodných kmeňov citlivých na penicilín, čím vzniká potreba pre vysoké koncentrácie amoxicilínu. V niektorých krajinách sa však úroveň kmeňov *S. pneumoniae* rezistentných voči penicilínu časom nezmenila a tendencia necitlivosti *S. pneumoniae* v rámci infekcií dýchacieho traktu získaných v komunite a z bakteriémií nedokázali zvýšenie necitlivosti v priebehu času. Z toho vyplýva, že sú vhodné nižšie dávky amoxicilínu, ako sa používajú v niektorých režimoch, ktoré sú v súčasnosti schválené. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že farmakokinetické a farmakodynamické údaje podporujú pokračovanie používania perorálnych zmesí v pomere 2:1 a že takéto použitie je stále účinné pre mnohé patogény.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v návrhu série harmonizovaných indikácií liečiteľných pomocou pomerov zmesi 2:1 a 4:1 vzal do úvahy klinické údaje, hodnoty  $T > MIC$ , miestne a vnútroštátne usmernenia a publikácie v rovnocenných časopisoch. Rôzne pomery poskytujú predpisujúcemu lekárovi určitý stupeň voľby na liečbu infekcií v závislosti od charakteru infekcie, príslušných faktorov pacienta a tiež lokálnej alebo regionálnej citlivosti pravdepodobných patogénov.

Čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ( $T > MIC$ ) je jedným z hlavných určujúcich faktorov účinnosti  $\beta$ -laktámových antibakteriálnych liekov. To sa dokázalo v štúdiách *in-vitro*, v početných živočíšnych modeloch *in-vivo* a potvrdili to údaje z klinických skúšok. Rezistencia voči amoxicilínu v prípade *S. pneumoniae* je v súčasnosti v niekoľkých členských štátoch nízka a väčšina hodnôt  $MIC \leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Na základe farmakokinetických a farmakodynamických analýz sa predpokladá, že dávkovaním perorálnej zmesi Augmentinu 2:1 trikrát denne (250/125 mg) by sa mohla dosiahnuť maximálna likvidácia kmeňov *S. pneumoniae* pomocou amoxicilínu alebo amoxicilínu/kyseliny klavulanovej s hodnotou  $MIC \leq 1 \mu\text{g/ml}$ , kým dávkovanie v pomere 4:1 (500/125 mg) trikrát denne by bolo účinné proti kmeňom s hodnotami  $MIC \leq 2 \mu\text{g/ml}$ . Publikované farmakokinetické a farmakodynamické údaje týkajúce sa amoxicilínu preto podporujú stálu účinnosť proti mnohým patogénom s dávkovaním trikrát denne 250/125 mg (2:1) a s dávkovaním trikrát denne 500/125 mg (4:1) pre perorálne zmesi Augmentinu.

Okrem toho je potrebná len veľmi malá koncentrácia kyseliny klavulanovej (0,12 mg/l) na obnovenie citlivosti týchto izolátov na amoxicilín. Jednotková dávka kyseliny klavulanovej (125 mg) pre zmesi s pomerom 2:1 a 4:1 je rovnaká ako v prípade iných perorálnych zmesí Augmentinu a táto koncentrácia je dostatočná na inhibovanie cieľových  $\beta$ -laktamáz. Denná dávka kyseliny klavulanovej teda bude závisieť od frekvencie podávania a nie od zmesi. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že všetky dostupné vedecké dôkazy, klinické údaje, hodnoty  $T > MIC$ , usmernenia a publikácie dokazujú, že pomery Augmentinu 2:1 a 4:1 sú účinné v širokom rozsahu indikácií a poskytujú zodpovedajúcu klinickú účinnosť proti kľúčovým patogénom, ktoré tieto infekcie spôsobujú. Dostupnosť pomeru 2:1 naďalej poskytuje klinickým lekárom cenné širokospektrálne antibiotikum na liečbu rôznych bakteriálnych infekcií v prípade dospelých a detí, najmä v oblastiach s nízkou úrovňou rezistencie, kde sú cieľové organizmy stále citlivé na tento pomer. Podobne aj pomer 4:1 je bežne používaný režim, ktorý poskytuje cennú voľbu pre liečbu miernych až stredne závažných a tiež závažnejších infekcií v oblastiach, kde bakteriálna rezistencia nie je významnou obavou.

Výbor CHMP usúdil, že v dôsledku známych nežiaducich účinkov kyseliny klavulanovej a farmakokinetického/farmakodynamického profilu tohto inhibítora  $\beta$ -laktamázy by sa nemala prekročiť dávka 125 mg trikrát denne. Maximálna denná dávka amoxicilínu, ktorú poskytuje pomer 2:1, je teda 750 mg. Podľa týchto údajov je táto denná dávka vhodná len pre patogény s  $MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/ml}$ , t. j. pre patogény, v prípade ktorých je čas nad  $MIC \geq 40\%$ . Pomer 2:1 je preto vhodný pre oblasti, ktoré v súčasnosti nemajú veľké problémy s pneumokokmi necitlivými na penicilín. Výbor CHMP vyjadril výhradu týkajúcu sa možných budúcich konaní v rámci postupov pre návrh spoločnej pozície/postup vzájomného uznávania, v ktorých členské štáty, ktoré neschválili pomer 2:1 a ktoré majú problémy s pneumokokmi necitlivými na penicilíny, by mohli byť požiadané, aby ich schválili. V súvislosti so vznikom takejto situácie výbor CHMP uviedol, že:

*„Nie všetky možné formy Augmentinu sú vhodné na použitie vo všetkých krajinách EÚ. Voľba foriem používaných v každom členskom štáte EÚ sa musí prispôbiť určitým prevládajúcim typom bakteriálnej rezistencie, ktorá je medzi krajinami EÚ veľmi variabilná a časom sa nevyhnutne zmení. Každú budúcu žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre formy Augmentinu by preto mala podporiť diskusia o vhodnosti konkrétnych foriem pre vybrané zúčastnené členské štáty. Malo by sa diskutovať najmä o prevládajúcich pneumokokových kmeňoch necitlivých na penicilín v zúčastnených členských štátoch a o primeranej dávke amoxicilínu, ktorú poskytnú navrhnuté formy na liečbu ochorení vyvolaných týmito organizmami. Napríklad tablety 250/125 mg nie sú vhodné na použitie v žiadnom členskom štáte EÚ, v ktorom sa bežne vyskytuje organizmus *Streptococcus pneumoniae* necitlivý na penicilíny alebo rezistentný voči penicilínom. To je spôsobené tým, že denná dávka amoxicilínu, ktorú poskytuje táto forma (750 mg), nie je vhodná na liečbu ochorení spôsobených týmito baktériami. Dosiahnutie vyšších denných dávok amoxicilínu zdvojnásobením počtu tabliet 250/125 mg podávaných denne sa neodporúča, pretože by to mohlo viesť k podávaniu zbytočne vysokých dávok kyseliny klavulanovej. Preto treba zvoliť alternatívnu formu Augmentinu.“*

Výbor CHMP vzal do úvahy aj diskusiu o spoločných indikáciách pre pomery 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1 a schválil a prijal toto harmonizované znenie pre harmonizované súhrny charakteristických vlastností lieku:

- akútne bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná),
- cystitída,
- pyelonefritída,
- celulitída,
- uhryznutie zvierat'om,
- závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou.

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE PRE POMER AUGMENTINU 4:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Dosiaľ bol v Európe bežne schválený pomer 4:1 a schválenie dávkovania trikrát denne v roku 1984 podporili klinické štúdie zahŕňajúce deti a dospelých pacientov. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol indikácie, ktoré sú schválené v súčasnosti a rokoval najmä o indikáciách pre infekcie močovej a pohlavnej sústavy, brušné infekcie, infekcie dýchacích ciest a infekcie kože a mäkkého tkaniva, pričom citoval množstvo klinických štúdií a usmernení odporúčajúcich použitie pomeru 4:1. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že liečbu Augmentinom v pomere 4:1 podporujú požadované indikácie, poskytujú pacientom a predpisujúcim lekárom cennú voľbu liečby miernych až stredne závažných a tiež závažnejších infekcií v oblastiach, kde sa bakteriálna rezistencia nepovažuje za významnú obavu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh rokoval o námietkach týkajúcich sa pomeru 2:1, pričom vzal do úvahy, že perorálne zmesi s pomerom 4:1 sú účinné pre mnohé patogény a že jeho použitie je odôvodnené.

Výbor CHMP súhlasil s hlavným záverom, ktorý vyvodil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, ale nové štúdie porovnávajúce účinnosť pomeru 4:1 a 8:1 dokázali jednoznačne horšiu účinnosť pomeru 4:1, keď príčinou ochorenia boli baktérie s vyššími hodnotami MIC. V prípade indikácií, o ktorých sa už diskutovalo v súvislosti s pomerom 2:1, jediný rozdiel tvorí zvýšená dávka amoxicilínu 0,5 g v dávkovaní trikrát denne (dospelí). V dôsledku zvýšenej dávky amoxicilínu je tento pomer jasne vhodnejší ako pomer 2:1 a mohol by byť vhodný pre niektoré indikácie prinajmenej v niektorých oblastiach. Najväčším problémom sú obrovské regionálne, a dokonca aj lokálne rozdiely v Európe a v rámci krajín. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol bežnú diskusiu o zdôvodnení použitia Augmentinu v pomeroch 2:1 a 4:1. Výbor CHMP ďalej diskutoval o pomere 4:1 a poznamenal, že maximálna denná dávka amoxicilínu je 1 500 mg. Podľa údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, je takáto denná dávka vhodná len pre patogény s  $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ , t. j. len v prípade týchto patogénov je požadovaný čas nad  $MIC \geq 40\%$ . Preto sa pomer 4:1 nepovažuje za účinný proti organizmu *S. pneumoniae*, ktorý je rezistentný voči penicilínom.

Výbor CHMP vzal do úvahy aj diskusiu o spoločných indikáciách pre pomery 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1 a schválil a prijal toto harmonizované znenie pre harmonizované súhrny charakteristických vlastností lieku:

- akútne bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná),
- akútne zápal stredného ucha,
- akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej),
- pneumónia získaná v komunite,
- cystitída,
- pyelonefritída,
- infekcie kože a mäkkého tkaniva, najmä celulitída, uhryznutie zvierat'om, závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou,
- infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE PRE POMER AUGMENTINU 7:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Pomer 7:1 bol vytvorený pre dávkovanie dvakrát denne, aby sa zlepšilo pohodlie, a tým aj zhoda s pôvodným režimom dávkovania trikrát denne s nižším pomerom, a pre nepohodlie spojené s podávaním dávky uprostred dňa a tiež preto, že dávkovanie dvakrát denne sa stalo štandardnejším

režimom ako dávkovanie trikrát denne. Tento pomer bol schválený v 90. rokoch 20. storočia. V prípade suspenzie pre deti i dospelých ostáva jednotná dávka kyseliny klavulanovej nezmenená, ale namiesto dávkovania trikrát denne sa dávkuje dvakrát denne; tento režim je naďalej dostatočný na ochranu amoxicilínu pred účinkom beta-laktamáz. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol indikácie, ktoré sú schválené v súčasnosti a diskutoval najmä o použití lieku v prípade infekcií kože a mäkkých tkanív a opakovanej tonzilitídy, zápalu stredného ucha, sinusitídy, infekcií dolných dýchacích ciest a močových ciest a tiež infekcií horných dýchacích ciest a infekcií močovej a pohlavnej sústavy a diskutoval o farmakokinetike a farmakodynamike, pričom dokazoval bakteriologickú ekvivalenciu zmesí dávkovaných dvakrát denne a trikrát denne. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh usúdil, že pomer 7:1 sa bežne používa v klinickej praxi, uviedol usmernenia odporúčajúce Augmentin a dospel k záveru, že dostupnosť pomeru 7:1 poskytuje klinickým lekárom cenné širokospektrálne antibiotikum vhodné na liečbu rôznych bakteriálnych infekcií v prípade dospelých a detí. Tieto indikácie podporujú klinické údaje, hodnoty  $T > MIC$  a publikácie v rovnocenných časopisoch.

Výbor CHMP vzal do úvahy aj diskusiu o spoločných indikáciách pre pomery 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1 a schválil a prijal toto harmonizované znenie pre harmonizované súhrny charakteristických vlastností lieku:

- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná),
- akútny zápal stredného ucha,
- akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej),
- pneumónia získaná v komunite,
- cystitída,
- pyelonefritída,
- infekcie kože a mäkkého tkaniva, najmä celulitída, uhryznutie zvierat'om, závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou,
- infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

#### **TERAPEUTICKÁ INDIKÁCIA PRE POMER AUGMENTINU 8:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Pomer Augmentinu 8:1 bol schválený v roku 1990 a bol vyvinutý ako reakcia na obavy v súvislosti s čoraz viac prevládajúcimi rezistentnými kmeňmi *S. pneumoniae* vo Francúzsku, najmä medzi malými deťmi s akútnym zápalom stredného ucha. V tom čase sa pomer Augmentinu 4:1 bežne používal na liečbu infekcií v prípade detí. Nižšia dávka amoxicilínu, ktorú obsahuje pomer 4:1, sa považovala za nedostatočnú na dosiahnutie požadovaných hladín MIC amoxicilínu na zničenie kmeňov *S. pneumoniae* so zníženou citlivosťou na penicilín. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol indikácie, ktoré sú v súčasnosti schválené a diskutoval o údajoch z klinických skúšok zahŕňajúcich pediatrických pacientov a dospelých pri liečbe zápalu stredného ucha a infekcií močových ciest, dokazujúc bioekvivalenciu režimu 8:1 pre dospelých s režimom 8:1 pre deti a účinnosť pomeru 8:1 podávaného dvakrát denne v prípade dospelých; potom sa tento režim začal vo Francúzsku bežne používať na liečbu infekcií dýchacích ciest v prípade dospelých vrátane pneumónie získanej v komunite, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy, akútnej bronchitídy, akútneho zápalu stredného ucha a sinusitídy. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež uviedol niekoľko publikovaných štúdií a diskutoval o ďalších indikáciách, ako sú napríklad infekcie kože a mäkkého tkaniva, infekcie kostí a kĺbov, brušné infekcie, zápalové ochorenia panvy, infekcie močových ciest a zubné infekcie. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh napokon diskutoval o farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach pomeru 8:1 a uviedol, že priemerné hodnoty  $T > MIC$  v rovnovážnom stave naznačujú, že táto zmes podávaná trikrát denne dosahuje maximálnu likvidáciu kmeňov *S. pneumoniae* pomocou amoxicilínu alebo amoxicilínu/kyseliny klavulanovej s  $MIC \leq 2 \mu\text{g/ml}$  a bude mať určitý účinok aj proti kmeňom s  $MIC = 4 \mu\text{g/ml}$ . Na závažné infekcie a na patogény s vyššími hodnotami MIC je pomer 8:1 účinný proti mnohým z určených patogénov. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že pomer 8:1 by bol vhodnejší na liečbu určitých infekcií ako pomer 4:1, a výsledky *in vivo* podporujú predpoklad farmakokinetiky



a farmakodynamiky, že Augmentin 8:1 bude účinný proti infekciám zapríčineným organizmom *S. pneumoniae* s vysokými hodnotami MIC amoxicilínu (2 – 4 µg/ml).

Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer 8:1 je porovnateľný s pomerom 7:1, čo sa týka údajov o účinnosti a bezpečnosti. Výbor CHMP vzal do úvahy aj diskusiu o spoločných indikáciách pre pomery 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1 a schválil a prijal toto harmonizované znenie pre harmonizované súhrny charakteristických vlastností lieku:

- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná),
- akútny zápal stredného ucha,
- akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej),
- pneumónia získaná v komunite,
- cystitída,
- pyelonefritída,
- infekcie kože a mäkkého tkaniva, najmä celulitída, uhryznutie zvieratom, závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou,
- infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE PRE POMER AUGMENTINU 14:1 (PERORÁLNA LIEČBA – ES)**

Augmentin ES (mimoriadna sila), pediatrika suspenzia, bol vyvinutý na základe klinických štúdií skúmajúcich akútny zápal stredného ucha a údaje o farmakokinetike a farmakodynamike zo živočíšnych modelov pre účinnejšiu likvidáciu organizmu *S. pneumoniae* rezistentného voči penicilínom s hodnotami MIC pre penicilín až do 4 µg/ml vrátane. Tento pomer spĺňa potrebu stanovenú v usmerneniach pre liečbu, ktoré odporúčajú zvýšené dávkovanie amoxicilínu pri liečbe infekcií dýchacích ciest, najmä v oblastiach, kde prevažuje rezistentný organizmus *S. pneumoniae*, najmä kmeň odolný voči penicilínu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol indikácie, ktoré sú schválené v súčasnosti a diskutoval o infekciách dýchacích ciest, akútnom zápale stredného ucha, pneumónii získanej v komunite), tonzilo-faryngitíde a sinusitíde, infekciách kože a mäkkých tkanív a infekciách močových ciest. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh schválil stiahnutie indikácie infekcie kože a mäkkých tkanív a tonzilofaryngitída a tiež pôvodne navrhnutú indikáciu infekcie močových ciest.

Vývoj Augmentinu ES (14:1) bol založený na farmakokinetických a farmakodynamických údajoch a tiež na štúdiách o klinickej účinnosti a bezpečnosti a poskytuje zvýšenú dávku amoxicilínu v dávkovaní dvakrát denne, pričom je zachovaná rovnaká dávka kyseliny klavulanovej ako v existujúcom pomere Augmentinu 7:1. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vzal do úvahy indikácie, ktoré podporili klinické údaje, farmakokinetické a farmakodynamické údaje a publikácie, ktoré sú pre tento pomer adekvátne. Výbor CHMP poznamenal, že Augmentin ES sa skúmal pre pediatrické použitie alebo v prípade pretrvávajúceho alebo opakovaného akútneho zápalu stredného ucha, keď existujú rizikové faktory pre zahrnutie kmeňov *S. pneumoniae* vytvárajúcich beta-laktamázu alebo so zníženou citlivosťou na penicilín. V dôsledku týchto patogénov rezistentných voči liekom by táto zmes obsahujúca vysoké dávky účinnej látky mohla byť prijateľná pre liečbu pneumónie získanej v komunite. Keďže však nebola predložená žiadna dokumentácia na podporu iných indikácií, ako sú akútny zápal stredného ucha a pneumónia získaná v komunite, ostatné indikácie by sa mali vypustiť. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uznal, že v programe v III. fáze sa skúmal len akútny zápal stredného ucha a že ďalšie indikácie vrátane pneumónie získanej v komunite, akútnej bakteriálnej sinusitíde a infekcií kože a mäkkého tkaniva boli vyvedené na základe zásad vyplývajúcich z farmakokinetických údajov, pretože výsledky zo štúdií skúmajúcich akútny zápal stredného ucha dokazujú, že klinický výsledok sa predpokladá na základe koncepcie farmakokinetiky a farmakodynamiky. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil rozsiahle odôvodnenia pre zachovanie indikácie akútnej bakteriálnej sinusitídy.

Výbor CHMP dospel k záveru, že v dôsledku nedostatku údajov o účinnosti nemá prenesenie účinnosti v prípade akútneho zápalu stredného ucha na akútnu bakteriálnu sinusitídu podporu. Čo sa

týka pneumónie získanej v komunite, pomer 14:1 sa považuje za pomer, ktorý náležite pokrýva kmeň *S. pneumoniae* rezistentný voči penicilínom. Hoci nie sú dostupné žiadne klinické údaje o účinnosti v prípade pneumónie získanej v komunite u detí, považuje sa za možné vyvodit' údaje zo skúseností v prípade dospelých. Tiež sa usúdilo, že použitie Augmentinu by sa malo obmedziť na indikácie, pri ktorých sú potrebné obidve zložky. Keďže Augmentin ES sa skúmal pri liečbe ochorenia spôsobeného organizmom *S. pneumoniae* rezistentným voči penicilínom, zachovalo sa znenie textu, v ktorom sa predpisujúcim lekárom odporúča, že tento pomer je vhodný na použitie pri liečbe infekcií spôsobených, alebo pravdepodobne spôsobených kmeňom *S. pneumoniae* rezistentným voči penicilínom. Výbor CHMP teda schválil a prijal toto harmonizované znenie, ktoré sa má zahrnúť do harmonizovaných súhrnov charakteristických vlastností lieku:

„Augmentin je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií v prípade detí, ktoré majú najmenej 3 mesiace a hmotnosť tela nižšiu ako 40 kg, zapríčinených alebo pravdepodobne zapríčinených organizmom *Streptococcus pneumoniae* rezistentným voči penicilínom (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- akútne zápal stredného ucha,
- pneumónia získaná v komunite.

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE PRE POMER AUGMENTINU 16:1 (PERORÁLNA LIEČBA - SR)**

Po zavedení režimov Augmentinu v dávkovaní trikrát denne a dvakrát denne sa celkovo významne zvýšila rezistencia voči penicilínom v prípade patogénov spôsobujúcich infekcie dýchacích ciest. V mnohých usmerneniach pre také indikácie, ako sú napríklad pneumónia získaná v komunite a akútna bakteriálna rinosinusitída, preto boli odporúčané vyššie dávky amoxicilínu, aby sa zabezpečila plynulá likvidácia infekcií spôsobených rezistentnými patogénmi a aby sa znížil potenciál šírenia. Preto bol vyvinutý Augmentin SR (s nepretržitým uvoľňovaním), ktorý by mal spĺňať nové medicínske požiadavky. Augmentin SR je farmakokineticky vylepšená zmes, vyvinutá tak, aby boli maximálne využité farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti lieku a aby bola umožnená účinnejšia liečba proti patogénom so zníženou citlivosťou voči amoxicilínu a penicilínu, najmä proti *S. pneumoniae*. Tableta obsahuje jednu vrstvu amoxicilín trihydrátu (562,5 mg) a kyseliny klavulanovej (62,5 mg) s okamžitým uvoľňovaním a jednu vrstvu amoxicilínu sodného s postupným uvoľňovaním (437,5 mg). Farmakokinetická charakteristika kyseliny klavulanovej je rovnaká ako v prípade tradičných zmesí Augmentinu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol indikácie, ktoré sú v súčasnosti schválené pre Augmentin SR a podrobne diskutoval o niekoľkých indikáciách, ako aj o farmakokinetike a farmakodynamike lieku, a uviedol, že údaje *in vivo* podporujú účinnosť Augmentinu SR proti infekciám zapríčineným organizmom *S. pneumoniae* s vysokými hodnotami MIC amoxicilínu (4 – 8 µg/ml). Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh usúdil, že výsledky z III. fázy potvrdzujú predpokladanú účinnosť Augmentinu SR v klinických podmienkach a citoval niekoľko usmerení stanovujúcich Augmentin SR v klinickej praxi.

Výbor CHMP poznamenal, že pri vývoji tohto pomeru sa dodržiavali farmakokinetické a farmakodynamické zásady, ale že v klinickej databáze sa neuskutočnila skutočná analýza farmakokinetiky ani farmakodynamiky. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh odpovedal, že Augmentin SR bol vyvinutý na vyriešenie nenaplnenej potreby (vykorenenie *S. pneumoniae* rezistentného voči penicilínom s MIC penicilínu  $\geq 2$  µg/ml v prípade infekcií dýchacích ciest) a že klinický vývojový program zahŕňal farmakokinetické štúdie na stanovenie zlepšených farmakodynamických vlastností. Preskúmané údaje dokazujú klinický prínos zmesi SR a vytvárajú vedecký podklad pre schválenie súčasných vnútroštatných schválení pre Augmentin SR. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil podrobný súhrn vyhodnotených kľúčových štúdií a ďalšie odôvodnenia a údaje na podporu indikácie v prípade pneumónie získanej v komunite, akútnej bakteriálnej sinusitídy a akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že Augmentin SR dokazuje bakteriologickú a klinickú účinnosť proti citlivým a rezistentným kľúčovým patogénom spôsobujúcim infekcie dýchacích ciest, keď sa použil empiricky. Preukázalo sa, že tento liek je mimoriadne prospešný v oblastiach s vysokým výskytom *S. pneumoniae*, rezistentného voči amoxicilínu alebo voči viacerým liekom a v prípade vybraných

pacientov (t. j. s izolátmi *S. pneumoniae* s hodnotami MIC amoxicilínu +/- kyseliny klavulanovej až do 4 µg/ml vrátane).

Výbor CHMP uznal vedecké zdôvodnenie a teoretickú úvahu o farmakokinetike a farmakodynamike, ktoré sú za vývojom tejto zmesi a že je výlučne určená na liečbu infekcií zapríčinených *S. pneumoniae* rezistentným voči penicilínom. Indikácia pneumónia získaná v komunite má podporu, ale pre indikácie akútne bakteriálna sinusitída a akútne exacerbácie chronickej bronchitídy bolo treba ďalšiu diskusiu. Poznamenalo sa, že odporúčané dávkovanie pre pomer 16:1 je denná dávka 4 g amoxicilínu a 250 mg kyseliny klavulanovej, čo vedie k sérovým koncentráciám účinným proti kmeňu *S. pneumoniae* rezistentnému voči penicilínom. Pomer 16:1 by teda mal byť účinný vo všetkých indikáciách, v prípade ktorých sa dokázala účinnosť iných zmesí. Keďže sú však údaje z klinických skúšok väčšinou obmedzené na údaje pacientov s pneumóniou získanou v komunite za prítomnosti komorbidít, výbor CHMP obmedzil túto indikáciu na pneumóniu získanú v komunite. Použitie Augmentinu by sa okrem toho malo obmedziť na indikácie, pri ktorých sú potrebné obidve zložky. Keďže Augmentin ES bol vyvinutý, klinicky testovaný a schválený na liečbu infekcie spôsobenej kmeňom *S. pneumoniae* rezistentným voči penicilínom, bolo ponechané znenie, ktoré predpisujúcim lekárom odporúča, že tieto zmesi sú vhodné na použitie pri liečbe infekcií, ktoré sú spôsobené alebo pravdepodobne spôsobené organizmom *S. pneumoniae* rezistentným voči penicilínom. Výbor CHMP teda schválil a prijal toto harmonizované znenie, ktoré sa má zahrnúť do harmonizovaných súhrnov charakteristických vlastností lieku:

*„Augmentin je indikovaný na liečbu pneumónie získanej v komunite v prípade dospelých a dospievajúcich vo veku najmenej 16 rokov zapríčinennej, alebo pravdepodobne zapríčinennej organizmom Streptococcus pneumoniae rezistentným voči penicilínom (pozri časť 5.1).“*

*Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre vhodné použitie antibakteriálnych liekov.“*

#### **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE PRE INTRAVENÓZNY AUGMENTIN V POMERE 5:1 A 10:1**

Intravenózne Augmentin je indikovaný na liečbu infekcií, o ktorých sa predpokladá, že vyžadujú parenterálnu liečbu pre závažnosť infekcie, alebo keď pacient nemôže podstúpiť perorálnu liečbu. Boli vyvinuté dve intravenózne zmesi v pomere: 5:1 a 10:1. Oba pomery umožňujú flexibilitu dávkovania amoxicilínu, pričom poskytujú príslušnú jednotnú dávku kyseliny klavulanovej. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil komparatívne a nekomparatívne klinické štúdie na stanovenie bezpečnosti a účinnosti a uviedol skúmané indikácie. Z týchto štúdií vyplynulo, že dávka 1,2 g (1 000/200 mg; pomer 5:1) trikrát denne bola celkovo primeraná na liečbu a že v mnohých prípadoch po intravenóznej liečbe nasledovala perorálna liečba. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil množstvo údajov podporujúcich použitie intravenóznej formy Augmentinu vrátane štúdií a článkov v odborných časopisoch potvrdzujúcich účinnosť intravenóznej a následnej intravenóznej/perorálnej liečby pomocou Augmentinu pri liečbe infekcií dolných dýchacích ciest.

Výbor CHMP celkovo súhlasil so záverom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, ale ďalej rokoval o indikáciách v prípade infekcií dolných a horných dýchacích ciest, infekcií močových ciest, gynekologických infekcií, infekcií kože a mäkkých tkanív, infekcií kostí a kĺbov a prevencie operačných infekcií a schválil a prijal toto harmonizované znenie, ktoré sa má zahrnúť do harmonizovaných súhrnov charakteristických vlastností lieku:

- *závažné infekcie ucha, nosa a hrdla (napríklad mastoiditída, peritonzilárne infekcie, epiglotitída a sinusitída, sprevádzané závažnými systémovými príznakmi a symptómami),*
- *akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej),*
- *pneumónia získaná v komunitě,*
- *cystitída,*
- *pyelonefritída,*
- *infekcie kože a mäkkého tkaniva, najmä celulitída, uhryznutie zvieratom, závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou,*

- infekcie kostí a klbov, najmä osteomyelitída,
- vnútrobrušné infekcie,
- infekcie ženských genitálií.

*Prevenca infekcií spojených s rozsiahlymi chirurgickými postupmi v prípade dospelých, napríklad zahŕňajúce:*

- gastrointestinálny trakt,
- panvovú dutinu,
- hlavu a krk,
- operáciu žlčových ciest.

#### **Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania**

Niekoľko zmesí Augmentinu sa odlišuje v pomere amoxicilínu ku kyseline klavulanovej, čo umožňuje predpisujúcemu lekárovi nezávisle meniť dávku každej zložky a výhodu kombinovanej tablety alebo injekcie. Dôvodom bolo zachovať pevnú dávku kyseliny klavulanovej pre každú dávku Augmentinu, kým množstvo amoxicilínu sa mení podľa závažnosti infekcie, miesta infekcie (a teda aj pravdepodobného reťazca patogénov) a lokálneho vzorca citlivosti amoxicilínu/kyseliny klavulanovej v prípade pravdepodobných patogénov. Na vytvorenie odporúčaní pre harmonizované dávkovanie pre všetky krajiny je pre každú zmes navrhnuté štandardné dávkovanie a vyššie dávkovanie pre dospelých aj pre deti. Vyšší režim možno bude vhodný v niektorých indikáciách a v oblastiach s vyšším výskytom rezistentných organizmov, dokonca aj keď infekcia nie je kategorizovaná ako závažná. Preto sa pri zvažovaní vhodnej celkovej dennej dávky amoxicilínu na premenlivú závažnosť infekcie trochu prekrývajú odporúčania, čo predpisujúcemu lekárovi umožní zvoliť najvhodnejší dávkovací režim podľa individuálnych potrieb pacienta (vrátane veku, hmotnosti a funkcie obličiek). Pediatrické odporúčania boli harmonizované podľa rozsahov hmotnosti a nie podľa veku a jedinou výnimkou tvorila nižšia veková hranica pre veľmi mladých pacientov. Zjednodušili a harmonizovali sa aj odporúčania pre dávkovanie v prípade pacientov so zníženou funkciou obličiek a pečene.

Boli tiež pridané znenia týkajúce sa zmesí s obsahom 125 mg kyseliny klavulanovej na dávku, v ktorých sa uvádza, že ak je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa použiť iný pomer Augmentinu, s cieľom zabrániť podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulanovej. V nasledujúcom texte sú uvedené všetky diskusie pre konkrétny pomer Augmentinu.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 2:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Tento pomer sa neodporúča používať v prípade detí mladších ako šesť rokov veku. V prípade dospelých sa odporúča vyššie dávkovanie pre závažné infekcie vrátane chronických a opakovaných infekcií močových ciest a dolných dýchacích ciest. V prípade detí sa odporúča vyššie dávkovanie pre také infekcie, ako je zápal stredného ucha, sinusitída, infekcie dolných dýchacích ciest a močových ciest. Výbor CHMP súhlasil s odporúčaným dávkovaním založenom na rozsahoch hmotnosti v pediatrickej populácii, ako aj s návrhom na odlišné dávkovacie režimy, ktorým výbor zohľadnil, že „voľba dávkovacieho režimu je určená prevládajúcou základnou úrovňou rezistencie a aj takými faktormi, ako je závažnosť infekcie“. Výbor CHMP však vzhľadom na výsledky najnovších štúdií vložil oznámenie, že nižšie dávkovacie režimy (2:1 a 4:1) nie sú vhodné, ak je vysoké riziko, že predpokladané patogény majú nižšiu citlivosť alebo v nich vznikla rezistencia voči beta-laktámovým liekom, ktorá nie je sprostredkovaná beta-laktamázami citlivými na inhibíciu prostredníctvom kyseliny klavulanovej. Časť o dennej dávke bola revidovaná a zlepšila sa jej zrozumiteľnosť. Text o dávkovaní bol revidovaný, a poskytol tak usmernenie pre dávkovanie v prípade použitia suspenzie Augmentinu pre deti staršie ako 6 rokov s nižšou hmotnosťou ako 40 kg. Výbor CHMP tiež rozlišoval medzi tabletami s pomerom 2:1 (a dispergovateľnými tabletami) a práškom na perorálnu suspenziu. Dolná hranica pre tablety je telesná hmotnosť 40 kg na základe minimálnej dávky (250/125 mg, trikrát denne), kým dolná hranica pre vek je obmedzená na 6 rokov na základe zmesí s 2:1, ktoré sú v súčasnosti schválené.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 4:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

O dávkach vyšších ako 40/10 mg/kg/deň v prípade detí mladších ako 2 roky nie sú dostupné žiadne klinické údaje. V prípade dospelých sa odporúča vyššie dávkovanie pre závažné infekcie vrátane chronických a opakovaných infekcií močových ciest a infekcií dolných dýchacích ciest. V prípade detí sa odporúča vyššie dávkovanie pre také infekcie, ako je zápal stredného ucha, sinusitída, infekcie dolných dýchacích ciest a infekcie močových ciest. Výbor CHMP celkovo súhlasil s odporúčaným dávkovaním založenom na rozsahoch telesnej hmotnosti v pediatrickej populácii, ako aj s návrhom na odlišné dávkovacie režimy, ktorým výbor zohľadnil, že „voľba dávkovacieho režimu je určená prevládajúcou základnou úrovňou rezistencie a (v niektorých členských štátoch) aj takými faktormi, ako je závažnosť infekcie“. Výbor CHMP však vzhľadom na výsledky najnovších štúdií vložil oznámenie, že nižšie dávkovacie režimy (2:1 a 4:1) nie sú vhodné, ak je vysoké riziko, že predpokladané patogény majú nižšiu citlivosť alebo v nich vznikla rezistencia voči beta-laktámovým liekom, ktorá nie je sprostredkovaná beta-laktamázami citlivými na inhibíciu prostredníctvom kyseliny klavulanovej. Časť o dennej dávke bola revidovaná a zlepšila sa jej zrozumiteľnosť.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 7:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o dávkach vyšších ako 45/6,4 mg/kg/deň v prípade detí mladších ako 2 roky, a preto nie je potrebné vytvoriť odporúčania pre dávkovanie v tejto populácii. V prípade dospelých sa odporúča vyššia dávka pre závažné infekcie vrátane chronických a opakovaných infekcií močových ciest a infekcií dolných dýchacích ciest. V prípade detí sa odporúča vyššie dávkovanie pre také infekcie, ako je zápal stredného ucha, sinusitída, infekcie dolných dýchacích ciest a infekcie močových ciest. Výbor CHMP celkovo schválil a pridal oznámenie odzrkadľujúce režim navrhnutý s ohľadom na farmakokinetickú a farmakodynamickú argumentáciu a prevládajúcu rezistenciu v Európe.

Text o dennej dávke bol revidovaný a zlepšila sa jeho zrozumiteľnosť. Vzali sa do úvahy dostupné údaje podporujúce režimy dávkovania dvakrát denne a trikrát denne a režim dávkovania dvakrát denne bol uvedený ako štandardná dávka, kým režim dávkovania trikrát denne bol uvedený ako vyššia dávka, *najmä na také infekcie, ako je zápal stredného ucha, sinusitída, infekcie dolných dýchacích ciest a infekcie močových ciest*, čo umožňuje predpisujúcemu lekárovi flexibilnú voľbu najvhodnejšieho dávkovacieho režimu na základe klinických a lokálnych/regionálnych faktorov.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 8:1 (PERORÁLNA LIEČBA)**

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o deťoch mladších ako 1 mesiac. Odporúčané dávkovanie v tejto populácii preto nemožno vytvoriť. V prípade dospelých sa odporúča vyššie dávkovanie pre závažné infekcie vrátane chronických a opakovaných infekcií močových ciest a infekcií dolných dýchacích ciest. V prípade detí vo veku od jedného mesiaca sa odporúča vyššie dávkovanie pre závažnejšie infekcie. Výbor CHMP odporučil stiahnuť odporúčanie týkajúce sa zdvojnásobenia režimu pomerov 2:1 a 4:1 s prednostným užívaním vyššieho pomeru zmesi amoxicilínu voči kyseline klavulanovej, ako sú napríklad pomery 7:1 a 8:1.

Chýbajú údaje na podporu konkrétnej zmienky o prijateľnej maximálnej dennej dávke kyseliny klavulanovej. Keďže denná dávka 375 mg sa považuje za dostatočnú na inhibíciu citlivých beta-laktamáz, navrhnutý výrok sa považuje za dostatočný, pretože lepšie odzrkadľuje situáciu ako zmienka o maximálnej dennej dávke. Výbor CHMP súhlasil s tým, že by to malo viesť k štandardnej dennej dávke kyseliny klavulanovej pre všetky zmesi so 125 mg kyseliny klavulanovej na dávku. Táto štandardná denná dávka by sa nemala prekročiť a je to v podstate maximálna denná dávka prispievajúca k bezpečnému používaniu Augmentinu. Štandardné dávkovanie je trikrát denne a výbor CHMP obmedzil nižšiu dávku na infekcie kože a mäkkých tkanív a nezávažnú sinusitídu.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 14:1 (PERORÁLNA LIEČBA- ES)**

Pomer Augmentinu 14:1 bol konkrétne vyvinutý na použitie v prípade detí (s nižšou hmotnosťou ako 40 kg), keď sa vyžadujú vyššie koncentrácie amoxicilínu, ale s rovnakou jednotnou dávkou kyseliny klavulanovej. Odporúčania pre dávkovanie Augmentinu ES podporujú klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti v prípade akútneho zápalu stredného ucha. Augmentin ES suspenzia sa odporúča v dávkovaní 90/6,4 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach v 12-hodinových intervaloch počas 10 dní. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o amoxicilíne/kyseline klavulanovej v prípade detí mladších ako 3 mesiace.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 16:1 (PERORÁLNA LIEČBA- SR)**

Pomer Augmentinu 16:1 bol vyvinutý pre konkrétne indikácie v prípade dospelých a dospievajúcich od 16 rokov veku, keď sú potrebné vyššie koncentrácie amoxicilínu ku kyseline klavulanovej. Odporúčané dávkovanie Augmentinu SR podporujú rozsiahle klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti. Augmentin SR hrá dôležitú úlohu pri liečbe infekcií, najmä v krajinách a oblastiach s vysokou úrovňou rezistencie kmeňa *S. pneumoniae*. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh rokoval o dávkovacom režime a uviedol, že mechanizmus inhibície bakteriálnych  $\beta$ -laktamáz prostredníctvom kyseliny klavulanovej je odlišný od mechanizmu inhibície amoxicilínu: kým amoxicilín je silný baktericídny liek, ktorý účinkuje tak, že sa naviaže na jeden alebo viac proteínov, ktoré sa viažu na penicilín a podieľajú sa na syntéze bunkovej steny, kyselina klavulanová je kompetitívny ireverzibilný inhibítor určitých vnútrobunkových bakteriálnych  $\beta$ -laktamáz a bráni týmto enzýmom v inaktivácii amoxicilínu. Účinná likvidácia organizmov vytvárajúcich  $\beta$ -laktamázu prostredníctvom amoxicilínu/kyseliny klavulanovej sa teda spolieha na to, že kyselina klavulanová najprv účinne inhibuje  $\beta$ -laktamázy. Postinhibičný účinok  $\beta$ -laktamázy (PLIE) tiež poskytuje ďalšiu podporu pre záver, že inhibičný účinok kyseliny klavulanovej proti  $\beta$ -laktamázam významne pretrváva, aj keď sa kyselina klavulanová už vylúčila zo séra. Klinické štúdie skúmajúce liečbu pneumónie získanej v komunite a akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy okrem toho potvrdzujú účinnosť Augmentinu SR pri liečbe infekcií zapríčinených organizmami *H. influenzae* a *M. catarrhalis* vytvárajúcimi beta-laktamázu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh usúdil, že dostupné údaje potvrdzujú, že režim Augmentinu SR obsahuje dostatočné množstvo kyseliny klavulanovej na poskytnutie úplnej ochrany pred beta-laktamázou, ktorú vytvárajú organizmy *H. influenzae* a *M. catarrhalis*. Výbor CHMP súhlasil s tým, že dávka kyseliny klavulanovej 125 mg podávaná dvakrát denne sa považuje za vhodnú na inhibíciu beta-laktamáz, ktoré vytvárajú organizmy *H. influenzae* a *M. catarrhalis*.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 5:1 (INTRAVENÓZNA LIEČBA)**

Cieľom chirurgickej prevencie pomocou intravenózneho Augmentinu by mala byť ochrana pacienta počas rizika infekcie. Jasné klinické príznaky infekcie po operácii budú vyžadovať normálny priebeh pooperačnej intravenóznej alebo perorálnej liečby. Výbor CHMP schválil odstránenie zmienky o pridaní amoxicilínu samotného pri použití pomeru 5:1, pretože formy s pomerom 10:1 predstavujú vhodnú alternatívu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol, že účinná frekvencia podávania trikrát denne (každých 8 hodín) je vhodná v niektorých členských štátoch v závislosti od typu infekcie alebo chirurgického postupu. Výbor CHMP s tým nesúhlasil, pretože obmedzenie na dávkovanie trikrát denne je založené na maximálnej dávke kyseliny klavulanovej, ktorá by sa nemala prekročiť bez jasného vedeckého dôkazu.

Dávkovanie pomeru 5:1 každých dvanásť hodín bolo revidované na liečbu infekcií, pričom väčšina klinických štúdií hodnotila režim dávkovania trikrát denne. Režim dávkovania pomeru 5:1 dvakrát denne by v prípade dospelých ( $\geq 40$ kg) nemohol poskytnúť vhodné farmakokinetické a farmakodynamické hodnoty a farmakokinetické parametre pre intravenóznú dávku 1,2 g neboli určené. V prípade intravenóznej dávky 1,1 g amoxicilínu/kyseliny klavulanovej podávanej trikrát denne, bola hodnota  $T > MIC$  prítomná v 40 % dávkovacieho intervalu pre patogény s MIC až do 4  $\mu$ g/ml. Režim dávkovania dvakrát denne by preto pravdepodobne nedosiahol požadovaný farmakokinetický a farmakodynamický cieľ potrebný na likvidáciu patogénov s vyššími hodnotami MIC. Patogény s vyššou hodnotou MIC sú častejšie v prípade pacientov so závažnejšími infekciami a režim dávkovania dvakrát denne by potenciálne mohol viesť k slabším výsledkom. Nakoniec pediatrické dávkovanie pre pomer 5:1 bolo revidované, pretože intravenózne dávky kyseliny

klavulanovej vyššie ako 5 mg/kg sa neodporúčajú a časť 4.2 už obsahuje texty obhajujúce použitie iných síl lieku v prípade potreby vyšších dávok amoxicilínu.

### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA PRE POMER AUGMENTINU 10:1 (INTRAVENÓZNA LIEČBA)**

Cieľom chirurgickej prevencie pomocou intravenózneho Augmentinu by mala byť ochrana pacienta počas rizika infekcie. Jasné klinické príznaky infekcie po operácii budú vyžadovať normálny priebeh pooperačnej intravenóznej alebo perorálnej liečby. Na základe argumentácie na odstránenie zmienky o pridaní amoxicilínu samotného pri použití pomeru 5:1 bola pridaná informácia o zvýšení dávky kyseliny klavulanovej. Frekvencia podávania bola revidovaná, pretože by nemala byť vyššia ako trikrát denne (každých 8 hodín), a to na základe maximálnej dávky pre kyselinu klavulanovú, ktorá by sa nemala prekročiť bez jasného vedeckého dôkazu. Výbor CHMP teda v súlade s predchádzajúcou diskusiou o 12-hodinovom dávkovaní zmenil dávkovanie pre pomer intravenóznej formy 10:1.

### **ZMENA NA PERORÁLNU LIEČBU**

Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby bolo v súhrne charakteristických vlastností lieku uvedené znenie o niekoľkých zmesiach Augmentinu v súvislosti s možnosťou zmeny intravenóznej liečby na perorálnu pri niekoľkých indikáciách, ale výbor sa domnieval, že zmena z intravenóznej na perorálnu liečbu nie je obmedzená na konkrétne indikácie a mala by byť voľbou pre všetky použitia. Zmena intravenóznej liečby na perorálnu liečbu pre Augmentin v pomere 14:1 (ES) a 16:1 (SR) sa považovala za cennú voľbu pri zmene intravenóznej liečby v prípade infekcií, keď sú alebo pravdepodobne môžu byť spôsobujúcim činiteľom kmene *S. pneumoniae* rezistentné voči penicilínom a keď je potrebné pokračovať v perorálnej liečbe Augmentinom. Výbor CHMP preto pre všetky intravenózne zmesi Augmentinu prijal toto znenie:

*„Liečba Augmentinom sa môže začať použitím intravenózneho prípravku a dokončiť vhodnou perorálnou zmesou, ak sa to v prípade daného pacienta považuje za vhodné.“*

### **DÁVKOVANIE PRE ŠPECIÁLNE POPULÁCIE PACIENTOV**

Publikovaná literatúra o farmakokinetike amoxicilínu a kyseliny klavulanovej v prípade podania pacientom, ktorí trpia poruchou funkcie obličiek, naznačuje pokles renálneho klirensu oboch liekov, pričom zhoršenie funkcie obličiek má väčší vplyv na klirens amoxicilínu ako na klirens kyseliny klavulanovej. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh usudzuje, že pre liečebné režimy využívajúce pomery 7:1 a 8:1 a intravenózne pomery 10:1 nie sú dostupné dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo možné formulovať odporúčanie pre dávkovanie v prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (<30 ml/min). Predpisujúcim lekárom sa namiesto toho radí používať pomer 4:1, pretože v literatúre boli podrobne opísané terapeutické hladiny kyseliny klavulanovej v takýchto prípadoch. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež potvrdil, že dávkovanie lieku v pomere 4:1 v prípade pacientov s poruchou funkcie obličiek sa bežne odporúča v celej EÚ. V prípade narušenej funkcie pečene nie sú dostupné dostatočné údaje pre odporúčania o dávkovaní; predpisujúcim lekárom sa odporúča obozretné dávkovanie a sledovanie funkcie pečene v pravidelných intervaloch. Do časti 4.4 bol zahrnutý text pre všetky zmesi na zdôraznenie, že Augmentin sa má používať obozretné v prípade pacientov s narušenou funkciou pečene.

### **Časť 4.3 - Kontraindikácie**

Časť súhrnu charakteristických vlastností lieku o kontraindikáciách definuje situácie, keď sa liek nesmie podávať pacientovi z bezpečnostných dôvodov. Diskutované kontraindikácie sa vzťahujú na všetky pomery Augmentinu. Diskutovalo sa najmä o kontraindikáciách vzťahujúcich sa na mononukleózu, o závažne narušenej funkcii pečene alebo hepatickej insuficiencii, o prítomnosti aspartamu v perorálnej suspenzii a o prectlivenosti na amoxicilín, kyselinu klavulanovú alebo na niektorú z pomocných látok lieku. Výbor CHMP usúdil, že kontraindikácia pre všetky beta-laktámy nie je vhodná a je zbytočne obmedzujúca a potenciálne vylučuje použitie niekoľkých beta-laktámov

v prípade pacientov, ktorí by ich mohli bezpečne užívať. Na vyriešenie tejto otázky boli schválené tieto znenia pre harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku:

*„Precitlivenosť na účinné látky, na niektorý z penicilínov alebo na niektorú z pomocných látok lieku.*

*Anamnéza závažnej bezprostrednej reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxia) na iný beta-laktámový liek (napr. cefalosporín, karbapenem alebo monobaktam).*

*Anamnéza žltacky/narušenej funkcie pečene v dôsledku amoxicilínu/kyseliny klavulanovej (pozri časť 4.8).”*

#### **Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Táto časť obsahuje podrobné informácie o stavoch a špeciálnych skupinách pacientov, v prípade ktorých by sa mal Augmentin používať obozretne. Pre všetky zmesi Augmentinu platia rovnaké upozornenia a opatrenia pri používaní okrem niekoľkých výrokov pre konkrétne zmesi, ako sú napríklad špecifické výroky pre intravenózne zmesi o obsahu sodíka a draslíka v Augmentine. Preskúmali sa najmä údaje o narušenej funkcii obličiek, o kryštálurii a nadmernom náraste hubových infekcií a akútnej generalizovanej exantémovej pustulóze (AGEP) a vytvorili sa návrhy pre harmonizované znenie. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preskúmal aj ďalšie výroky v súhrnoch charakteristických vlastností lieku v niektorých členských štátoch. Väčšina výrokov sa už buď nachádzala v navrhnutom harmonizovanom texte, alebo chýbal podporný dôkaz. Diskutovalo sa o výrokoch týkajúcich sa liečby starších pacientov (> 60 rokov), možného účinku amoxicilínu na glukózové testy, malabsorpcie glukózy-galaktózy a falošne pozitívnych výsledkov testov pri antigénovom teste Platelia *Aspergillus* počas liečby. Výbor CHMP teda schválil a prijal harmonizované znenie, ktoré má byť uvedené v harmonizovaných súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

#### **Časť 4.5 - Liekové a iné interakcie**

Interakcie sa vzťahujú na všetky pomery Augmentinu. Amoxicilín sa podobne ako iné beta-laktámové antibiotiká vylučuje najmä obličkami a nemetabolizuje sa prostredníctvom enzýmov CYP450; kyselina klavulanová sa čiastočne metabolizuje v pečeni a väčšinou sa vylučuje nezmenená močom. Metabolické liekové interakcie ovplyvňujúce hladiny jednej zo zlúčenín vo výraznej miere pravdepodobne nemajú klinický význam. Výbor CHMP si vzal do úvahy podrobný výskum literatúry a analýzy dostupných údajov, ktoré uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, a súhlasil so znením textu o perorálnych antikoagulanciách. Požiadal však držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby uviedol upozornenie o interakcii s metotrexátom. Výbor CHMP schválil znenie textu, v ktorom sa jasne uvádza, že súbežné používanie probenecidu a Augmentinu sa neodporúča. Hodnotil sa odborný podklad pre uvedenie upozornenia o interakcii s perorálnou antikoncepciou a zistilo sa, že chýba dôkaz interakcie medzi Augmentinom a perorálnou antikoncepciou.

#### **Časť 4.6 - Gravidita a laktácia**

Informácie uvedené v tejto časti sa vzťahujú na všetky pomery Augmentinu. Výbor CHMP si všimol podrobné analýzy autorizovaných textov a navrhnutého znenia a usúdil, že používaniu Augmentinu sa treba počas gravidity vyhýbať, ak ho lekár nepovažuje za nevyhnutné, a že amoxicilín/kyselina klavulanová sa môžu používať počas dojčenia, len ak zodpovedný lekár vyhodnotí pomer prínosu a rizika. Výbor CHMP schválil harmonizované znenie, ktoré má byť zahrnuté do harmonizovaných súhrnov charakteristických vlastností lieku.

#### **Časť 4.7 - Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**



Výbor CHMP v súvislosti so všetkými pomermi Augmentinu usúdil, že sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky a do harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku zahrnul príslušné odporúčania.

#### **Časť 4.8 - Nežiaduce účinky**

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v posledných rokoch vyvinul proaktívny proces na identifikáciu signálov týkajúcich sa bezpečnosti pozostávajúci z nepretržitého skúmania významných jednotlivých prípadov, zo skúmania množstva údajov o nežiaducich udalostiach prostredníctvom využitia disproporcionálnych analýz a zo skúmania publikovanej lekárskej literatúry. Výbor CHMP vyslovil požiadavku, aby sa použili údaje o častosti výskytu v súlade s odporúčaniami v usmernení pre súhrn charakteristických vlastností lieku a odporučil použitie úvodu opisujúceho tieto častosti výskytu. Verbálne upozornenie o častostiach výskytu by malo byť v súlade s aktualizovanými šablónami pre dokumenty týkajúce sa hodnotenia kvality a častosti výskytu by sa mali uviesť v tabuľke. Výbor CHMP prijal harmonizovaný text pre túto časť.

#### **Časť 4.9 - Predávkovanie**

Výbor CHMP odporučil zahrnúť do harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku toto znenie:

##### „Príznaky a známky predávkovania

*Môžu byť pozorované gastrointestinálne príznaky a porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa kryštalúria amoxicilínu, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).*

*V prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek alebo v prípade pacientov užívajúcich vysoké dávky sa môžu vyskytnúť kŕče.*

*Bolo hlásené, že amoxicilín sa zráža v katédroch do močového mechúra, najmä po intravenóznom podaní veľkých dávok. Mala by sa pravidelne kontrolovať priechodnosť (pozri časť 4.4).*

##### Liečba intoxikácie

*Gastrointestinálne príznaky možno liečiť symptomaticky so zameraním na rovnováhu vody/elektrolytov.*

*Amoxicilín/kyselinu klavulanovú je z obehu možné odstrániť hemodialýzou.“*

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **Časť 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti**

Toto je mimoriadne dôležitá časť pre antibakteriálne lieky. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh aktualizoval súhrny charakteristických vlastností lieku pre Augmentin v súlade s usmernením výboru CHMP pre vývoj antibakteriálnych liekov. Vytvorili sa návrhy pre každú podčasť (Spôsob účinku a Mechanizmus rezistencie, Vzťah farmakokinetiky a farmakodynamiky a Kritické body). Kritické body EUCAST by sa mali použiť presne tak, ako to uvádza EUCAST, a zoznamy patogénov pre všetky zmesi boli tiež obmedzené na patogény, ktoré sú dôležité pre harmonizované indikácie. Výbor CHMP prijal túto vetu, v ktorej sa uvádza, že pomery Augmentinu ES (14:1) a SR (16:1) sa môžu použiť na liečbu ochorenia spôsobeného organizmom *S. pneumoniae* so zníženou citlivosťou na penicilín v schválených indikáciách:

„Táto forma amoxicilínu/kyseliny klavulanovej je vhodná na liečbu ochorenia spôsobeného organizmom *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný voči penicilínu, len v schválených indikáciách (pozri časť 4.1).“

### **Časť 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti**

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prediskutoval farmakokinetické údaje pre všetky existujúce zmesi Augmentinu, zoradené podľa ich pomerov. Tieto údaje tvoria podklad pre zodpovedajúce časti v navrhnutých harmonizovaných súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Tiež sa zosumarizovali vlastnosti týkajúce sa absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania (ADME) amoxicilínu a kyseliny klavulanovej, a to ich samotných, ako aj v kombinácii. Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh. Výbor CHMP teda schválil a prijal harmonizované znenie, ktoré má byť uvedené v harmonizovaných súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

### **Časť 5.3 - Predklinické údaje o bezpečnosti**

Výbor CHMP si vzal na vedomie prezentáciu držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a zhrnutie rôznych dostupných údajov z tejto časti a schválil a prijal harmonizovaný text.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

Časti 1, 2 a 3 sa majú doplniť na vnútroštátnej úrovni. Podobne sa doplnia na vnútroštátnej úrovni aj časti 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 a 6.5. V časti 6.6 sa v súvislosti s likvidáciou odpadového materiálu uvádza text: „Žiadne zvláštne požiadavky“.

### ***PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV A TESTOVANIE POUŽÍVATEĽMI***

Navrhnuté zmeny uvedené v súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa adekvátne odzrkadlili v písomnej informácii pre používateľov, pokiaľ boli relevantné pre pacientov. Vykonala sa úplná revízia kvality informácie o produkte a podľa toho sa upravila písomná informácia pre používateľov. Posúdila a schválila sa možnosť lámania tabliet Augmentinu SR na uľahčenie ich prehltnutia. Uskutočnilo sa úplné a podrobné testovanie písomnej informácie pre používateľov a výbor CHMP usúdil, že obe predložené správy o teste zrozumiteľnosti sú, spolu s paralelnými správami, prijateľné.

### **ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALĚ A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV**

Keďže

- predmetom konania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrny charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, boli posúdené na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia povolení na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrny charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre Augmentin a súvisiace názvy (pozri prílohu I).