

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA AUGMENTIN IN POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Augmentin je dobro uveljavljeno in pogosto uporabljeno kombinacijsko antibakterijsko zdravilo, sestavljeno iz polsintetičnega antibiotika amoksicilina (v obliki amoksicilin trihidrata) in zaviralca laktamaze β - klavulanske kisline (v obliki kalijeve soli). Kombinacija amoksicilin/klavulanska kislina je bila sprva razvita kot odziv na potrebo po peroralnem širokospektralnem antibiotiku, ki bi pokrival patogene, ki tvorijo laktamazo β . Peroralne formulacije zdravila Augmentin so bile po svetu na voljo od leta 1981, intravenske pa od leta 1984. V naslednjih letih se je razmerje med amoksicilinom in klavulansko kislino spreminjalo zato, da je odražalo potrebe pri predpisovanju, zaradi večje prikladnosti odmerjanja in kot odziv na priporočila za zdravljenje resnejših okužb ali okužb, ki so jih povzročili odporni organizmi. Amoksicilin deluje z zaviranjem encima transpeptidaze, ki je odgovoren za mrežno povezanost peptidoglikana v bakterijski celični steni. S tem postane celična stena šibka, celica nabrekne in počne. Ker amoksicilin hitro hidrolizira laktamazo β , zdravilo Augmentin vsebuje tudi zaviralec laktamaze β , klavulansko kislino, ki ščiti amoksicilin pred razgradnjo ter poveča protibakterijski spekter na veliko bakterij, ki so običajno odporne proti penicilinom in cefalosporinom.

Pri odraslih bolnikih in otrocih je odobren širok razpon oblik zdravila Augmentin s povečujočim se razmerjem amoksicilina proti klavulanski kislini za peroralno (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 in 16:1) in parenteralno (5:1 in 10:1) uporabo. Vse odobritve v EU so dosežene z nacionalno registracijo; kar je povzročilo številne razlike v informacijah o zdravilu, zlasti v poglavjih Indikacije in Odmerjanje. Zato je bil sprožen napotitveni postopek, da bi se razrešile razlike med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila in s tem uskladili povzetke glavnih značilnosti zdravila v EU. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili so razpravljali in ovrednotili številne indikacije z vidika globalnih podatkovnih listov (GDS) imetnikov dovoljenj za promet, objavljenih podatkov, literature, relevantnih študij in trenutne klinične prakse. Opravljena je bilo ocena razmerja med koristmi in tveganji za niz formulacij, ki so odobrene v državah članicah z upoštevanjem obstoječih vzorcev odpornosti v državah članicah, kjer je zdravilo v prometu. CHMP v oceni razmerja med koristmi in tveganji ni obravnaval uporabe omenjenih zdravil na drugih trgih, ki imajo morda drugačne vzorce odpornosti.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so pripravili utemeljitve različnih formulacij, ki so bile razvrščene v skupine glede na razmerje amoksicilina/klavulanske kisline ne glede na jakost in farmacevtsko obliko znotraj vsake skupine z določenim razmerjem. Predlagana besedila v zvezi s poglavjema 4.1 in 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za formulacije z enakim razmerjem amoksicilina/klavulanske kisline so obravnavana v zaporedju, začenši z najnižjim razmerjem 2:1 preko največjega peroralnega razmerja 16:1 do intravenskega (i.v.) razmerja 10:1. Besedila, predlagana za druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, se nanašajo na vse formulacije, ne glede na razmerje, razen če je to izrecno navedeno. Med vrednotenjem so bili ugotovljeni nerešeni zadržki, ki jih morajo rešiti imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.

2.1 Kritično vrednotenje

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Pred usklajevanjem, na začetku postopka, so bile indikacije različnih razmerij razvrščene v naslednje skupine:

- Peroralne oblike z nizkim razmerjem (2:1, 4:1 in 7:1), odobrene na splošno za enak nabor indikacij.
- Dve intravenski razmerji (5:1 in 10:1), odobreni za enak nabor indikacij.
- Augmentin ES (dodatna jakost) in podaljšano sproščanje (SR), razviti za izpolnjevanje specifičnih kliničnih potreb v zvezi s pojavom odpornih patogenov. Ta nabor indikacij se razlikuje od formulacij z nižjim razmerjem.

- Formulacije z razmerjem 8:1 za splošno uporabo pri bolnikih brez okvar delovanja ledvic, odobrene samo v Franciji v povezavi z njihovim lastnim naborom indikacij.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE, SKUPNE VEČ RAZMERJEM ZDRAVILA AUGMENTIN:

Tonzilitis

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom priznavajo, da zdravilo Augmentin ni zdravilo prve izbire za zdravljenje akutnega streptokoknega tonzilitisa, vendar je priporočeno kot možno alternativno zdravilo za zdravljenje bolnikov z več ponovitvami streptokoknega tonzilitisa, saj je zdravilo Augmentin pokazalo visoke izkoristke pri eradikaciji streptokokov iz nazofarinksa. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so zato menili, da je uporaba zdravila Augmentin učinkovita terapija za ponovitve tonzilitisa, saj je učinkovito in v široki rabi za okužbe zgornjih dihal na splošno, poleg tega pa je učinkovito proti grampozitivnim in gramnegativnim kokom ter anaerobom. Klavulanska kislina ščiti amoksisicilin pred inaktivacijo v primerih, ko so okužbe polimikrobne ali ko so prisotni nepatogeni organizmi, ki tvorijo laktamazo β . CHMP je izpostavil, da so tonzilitis/faringitis ter nezapleteni sinusitis pogosto virusnega vzroka, kadar pa so vzrok zanje bakterije, pa je najpogostejši patogen *S. pyogenes*, ki je vedno občutljiv za penicilin in se zdravi samo z amoksisicilinom ali s penicilinom. Zdravljenje ponovitev tonzilitisa z zdravilom Augmentin temelji na predpostavki, da druge bakterije v ustni votlini izločajo lastne beta laktamaze v okolje ter s tem inaktivirajo nezaščitene peniciline. CHMP je menil, da razpoložljivi dokazi za to indikacijo niso zadostni, če jih ne podpirajo klinični podatki, zato je to indikacijo izbrisal iz vseh formulacij.

Septikemija

CHMP je zahteval umik indikacije septikemija na splošno, saj je treba zadostno zdraviti žarišče septikemije, zato ta indikacija ni sprejemljiva. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se strinjali z umikom indikacije septikemija iz vseh peroralnih in parenteralnih formulacij povzetka glavnih značilnosti zdravila.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE, SKUPNE ZDRAVILU AUGMENTIN Z RAZMERJEM 2:1, 4:1, 7:1 IN 8:1 (PERORALNO)

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predlagali enake indikacije za razmerja 2:1, 4:1, 7:1 in 8:1, zato se te skupine razmerij obravnavajo skupaj. Enakovrednost različnih režimov odmerjanja so potrdila randomizirana klinična preskušanja pri odraslih bolnikih za več izvenbolnišnično pridobljenih okužb ter pri otrocih.

Okužbe spolovil in sečil

CHMP je zaključil, da ta splošna indikacija ni sprejemljiva, saj niti kombinacija amoksisicilin/klavulanska kislina niti amoksisicilin trenutno nista indicirana za zdravljenje bolezni, ki jih povzroča *N. gonorrhoeae*. Po oceni odgovorov imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom se je CHMP strinjal, da je zdravilo Augmentin primerno zdravilo za predlagani indikaciji cistitis in pielonefritis. Čeprav imajo številni patogeni, pomembni pri okužbah sečil, stopnje odpornosti proti zdravilu Augmentin $>10\%$, se to zdravilo šteje za primerno alternativo, saj imajo vsa protimikrobna zdravila s to indikacijo enako težavo, zato je izbira zdravila odvisna od bolnika in epidemiološke situacije. CHMP je sprejel indikaciji „*cistitis*“ in „*pielonefritis*“.

Intraabdominalna sepsa

Kombinacija amoksisicilin/klavulanska kislina ni priporočena za intraabdominalno sepso. Empirična protibakterijska terapija mora zagotoviti širokospektralno pokrivanje tako aerobnih kot tudi anaerobnih patogenov. Zdravilo Augmentin ima primerno farmakokinetiko/farmakodinamiko, ki napoveduje klinično učinkovitost proti grampozitivnim in številnim gramnegativnim patogenom, vključno z anaerobnimi povzročitelji, ter dobro prehaja v peritonej. Zaradi teh lastnosti je primeren antibiotik za intraabdominalne okužbe. CHMP je potrdil podatke imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom in predloženo utemeljitev. Zlasti polimikrobna narava intraabdominalnih okužb in nedavna uporaba zdravila Augmentin v kontroliranih preskušanjih podpirajo uporabo tega zdravila za začetno

empirično i.v. zdravljenje in nadaljevalno peroralno zdravljenje po prehodu z i.v. zdravljenja. To dodatno podpira več smernic, zato je CHMP za vse i.v. formulacije zdravila Augmentin sprejel indikacijo: *“intraabdominalne okužbe”*.

Okužbe zgornjih dihal

CHMP je preučil klinična preskušanja, v katerih so primerjali učinkovitost različnih režimov odmerjanja kombinacije amoksicilin/klavulanska kislina za ponovitve tonzilitisa, in številne nacionalne smernice, ki priporočajo uporabo zdravila Augmentin ali kombinacijo penicilin + zaviralec beta laktamaze kot zdravila prve izbire za akutno vnetje srednjega ušesa, običajno bakterijsko superinfekcijo s prurulentno ali mikroprurulentno tekočino srednjega ušesa. Pri odraslih je akutno vnetje srednjega ušesa redko, vendar so vpletene bakterije enake kot pri otrocih in se terapevtske možnosti ne razlikujejo. Priporočeno zdravljenje je kombinacija amoksicilin/klavulanska kislina, zlasti če niso na voljo bakteriološki označevalci. Za okužbe, kjer ne gre za akutno vnetje srednjega ušesa, začetno antibiotično zdravljenje ponavadi ni priporočeno. Ob upoštevanju vsega je indikacija dobro uveljavljena in CHMP je zaključil, da je treba indikacijo omejiti na „akutno vnetje srednjega ušesa“.

Okužbe spodnjih dihal in akutni bronhitis

V skladu s smernicami je treba možnost antibiotičnega zdravljenja upoštevati pri bolnikih z okužbo spodnjih dihal v naslednjih situacijah: sum na pljučnico ali dokazana pljučnica, določena poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni, bolniki, stari >75 let z zvišano telesno temperaturo, srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo in resno nevrološko motnjo. Te indikacije so odobrene v vseh državah EU in Augmentin je sprejet kot učinkovito zdravljenje v več nacionalnih smernicah. Smernice za akutni bronhitis pri otrocih navajajo, da pri povprečnem bolniku na primarni ravni zdravstva z nezapleteno okužbo spodnjih dihal brez suma pljučnice antibiotično zdravljenje ne kaže večje koristi od placeba. V Cochranovem pregledu so zaključili, da je imelo antibiotično zdravljenje pri bolnikih z akutnim bronhitisom skromen koristen učinek, ki ne odtehta neželenih učinkov zdravljenja. CHMP je menil, da je večina akutnih bronhitisov virusnega vzroka, zato je sistematična potreba po antibiotičnem zdravljenju vprašljiva. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se strinjali z umikom indikacije akutni bronhitis, saj besedilo *„Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (po ustrezni diagnozi)“* primerneje odraža indikacijo.

Okužbe kože in mehkih tkiv

CHMP je izpostavil, da je bila kombinacija amoksicilin/klavulanska kislina ovrednotena za nezapletene okužbe kože in mehkih tkiv, vključno s stanji, kot so okužba ran, absces, celulitis, furunkuloza in impetigo. Opravljene so bile razne primerjalne in neprimerjalne študije za okužbe kože in mehkih tkiv pri odraslih bolnikih in otrocih. Glede celulitisa je CHMP menil, da mora zdravljenje tipičnega primera erizipela ali celulitisa vključevati antibiotik, učinkovit proti streptokokom, zato je štel kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina za alternativo pri zdravljenju nezapletenih okužb kože in mehkih tkiv. Pri ugrizih živali je uporaba peroralnih ali parenteralnih antibiotikov odvisna od globine in resnosti rane ter od časa, ki je pretekel od ugriza. CHMP se strinja, da je kombinacija amoksicilin/klavulanska kislina v široki rabi kot zdravljenje prve izbire za živalske ugrize, zato je sprejel naslednje besedilo: *„Okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, ugrizi živali in hudi zobni abscesi s celulitisom, ki se širi“*.

Okužbe kosti in sklepov

Okužbe kosti so diagnostični ali terapevtski izziv, saj k pojavu okužbe kosti/sklepa prispevajo številni eksogeni in endogeni dejavniki. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili nobenih podatkov v podporo tej indikaciji, vendar so predložili reklasifikacijo indikacije v osteomielitis s predložitvijo obsežne utemeljitve skupaj z razpravo o farmakokinetiki/farmokodinamiki. Predloženi so bili podatki o nekaj sto bolnikih in povzetek kliničnih podatkov v podporo zdravljenju osteomielitisa. Podatki o varnosti kažejo, da podaljšano dajanje ne poveča pojavnosti in resnosti neželenih učinkov v primerjavi s krajšimi terapijami. Soglasja o primernem trajanju zdravljenja ni, saj so pomembni drugi dejavniki, kot so obsežnost okužbe, vrsta patogena, klinični odziv in prisotnost obstoječih dejavnikov tveganja. Vendar trenutni povzetki glavnih značilnosti zdravila določajo le, da je treba bolnike, ki se zdravijo več kot 14 dni, natančno spremljati. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so zaključili,

da mora biti zdravljenje osteomielitisa z zdravilom Augmentin uvedeno kot parenteralno, čemur sledi prehod na peroralno obliko. Augmentin štejemo kot primerne za zdravljenje osteomielitisa in ima primerne farmakokinetične/farmakodinamične lastnosti in učinkovitost proti *Staphylococcus aureus*, občutljivemu za meticilin (MSSA), in gramnegativnim povzročiteljem (občutljivi izolati) ter pokriva tudi anaerobne povzročitelje pri polimikrobnih okužbah. Intravenozna in peroralna formulacija omogočata prehod ali zaporedno zdravljenje z začetnega intravenskega zdravljenja na kasnejše peroralno zdravljenje. CHMP je sprejel argumente in se strinjal, da je zdravilo Augmentin primerno za to indikacijo. CHMP je sprejel naslednjo indikacijo:

„Okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.“

Razprava se je osredotočila tudi na trajanje zdravljenja in CHMP se je strinjal s spremembo poglavja 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila. CHMP je sprejel naslednje besedilo:

„Trajanje zdravljenja se določi na osnovi odziva bolnika. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo daljše zdravljenje. Brez pregleda zdravljenje ne sme biti daljše od 14 dni. Glejte tudi besedilo o podaljšanem zdravljenju v poglavju 4.4.“

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEM 2:1 (PERORALNO)

Razmerje 2:1 se je kot režim odmerjanja dobro uveljavilo v številnih državah in je bilo predmet številnih kliničnih študij, veliko le-teh so opravile neodvisne raziskovalne skupine in posamezniki. Podatki izvirajo večinoma iz obsežne objavljene literature in vključujejo primerljive podatke o drugih protibakterijskih zdravilih za številne okužbe, za katere je zdravilo Augmentin indicirano. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili pregled trenutno odobrenih indikacij in razpravljali o vsaki skupini indikacij v povezavi s kliničnim razvojem, študijami in smernicami. Poglavitne indikacije, obravnavane za zdravilo Augmentin v razmerju 2:1, so bile okužbe spolovil in sečil, okužbe dihal ter okužbe kože in mehkih tkiv. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so razpravljali tudi o farmakokinetiki in farmakodinamiki razmerja 2:1 in navedli, da je trajanje nad minimalno inhibitorno koncentracijo ($T > MIC$) determinanta učinkovitosti betalaktamskih protibakterijskih zdravil.

CHMP je obravnaval indikacije razmerja 2:1 z vidika povečanega spektra odpornosti pri povzročiteljih in tveganja premajhnega odmerjanja za terapijo proti bakterijam z višjimi vrednostmi MIC ter razvojem odpornosti. Vzorci evolucije sevov, neobčutljivih za penicilin, ter trenutne stopnje odpornosti se po Evropi zelo razlikujejo. Stopnje odpornosti so se s časom tudi spreminjale. Poleg tega je treba upoštevati tudi število sevov z vmesno občutljivostjo za penicilin, zaradi česar se je pojavila potreba po višjih koncentracijah amoksicilina. Nasprotno pa se v določenih državah raven proti penicilinu odpornih *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) ni spreminjala s časom, saj trendi neobčutljivosti za *S. pneumoniae* iz izvenbolnišnično pridobljenih okužb dihal in bakteriemij ne kažejo zvišanja neobčutljivosti s časom. To kaže, da so nižji odmerki amoksicilina, ki se uporabljajo v nekaterih trenutno odobrenih režimih, primerni. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so zaključili, da podatki o farmakokinetiki in farmakodinamiki podpirajo nadaljevanje rabe peroralne formulacije 2:1 in da je ta še naprej aktivna proti številnim patogenom.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so v predlogu niza usklajenih indikacij, ki se lahko zdravijo z razmerjema 2:1 in 4:1, upoštevali klinične podatke, vrednosti $T > MIC$, lokalne in nacionalne smernice ter objave v strokovno recenziranih revijah. Različna razmerja dajejo zdravniku, ki zdravilo predpisuje, vrsto izbire pri zdravljenju okužbe, odvisno od narave okužbe, relevantnih dejavnikov bolnika ter lokalne ali regionalne občutljivosti verjetnih patogenov. Trajanje nad najmanjšo inhibitorno koncentracijo ($T > MIC$) je ena od poglavitnih determinant učinkovitosti betalaktamskih protibakterijskih zdravil. To je bilo dokazano v študijah *in vitro*, številnih živalskih modelih *in vivo* ter potrjeno s podatki kliničnih preskušanj. Odpornost *S. pneumoniae* proti amoksicilinu je v državah članicah trenutno nizka, večina vrednosti MIC je $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. Analize farmakokinetike in farmakodinamike napovedujejo, da bi peroralna formulacija zdravila Augmentin 2:1 (250/125 mg)

trikrat dnevno doseglja največjo eradikacijo sevov *S. pneumoniae*, ki imajo MIC za amoksisicilin ali kombinacijo amoksisicilin/klavulanska kislina $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, razmerje 4:1 (500/125mg) trikrat dnevno pa bi bilo učinkovito proti sevom z vrednostmi MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. Objavljeni podatki o farmakokinetiki/farmakodinamiki amoksisicilina zato podpirajo nadaljnjo učinkovitost peroralnih formulacij zdravila Augmentin 250/125 mg (2:1) trikrat dnevno in 500/125 mg (4:1) trikrat dnevno proti številnim patogenom.

Poleg tega je potrebna zelo majhna koncentracija klavulanske kisline (0,12 mg/l) za obnovitev občutljivosti izolatov za amoksisicilin. Odmerna enota klavulanske kisline (125 mg) za formulaciji 2:1 in 4:1 je enaka kot pri drugih peroralnih formulacijah zdravila Augmentin in ta koncentracija je zadostna za zaviranje ciljnih β -laktamaz. Zato je dnevni odmerek klavulanske kisline odvisen od pogostnosti uporabe in ne od formulacije. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so zaključili, da vsi razpoložljivi znanstveni dokazi, klinični dokazi, vrednosti $T > \text{MIC}$, smernice in objave kažejo, da sta razmerji zdravila Augmentin 2:1 in 4:1 učinkoviti za širok razpon indikacij ter zagotavljata ustrezno klinično kritje proti ključnim patogenom, ki so vpleteni v te okužbe. Razmerje 2:1 kliničnim zdravnikom še naprej zagotavlja dober širokospektralni antibiotik, primeren za zdravljenje številnih bakterijskih okužb pri odraslih bolnikih in otrocih, zlasti na področjih z nizkimi ravnmi odpornosti, kjer so ciljni organizmi še vedno občutljivi za to razmerje. Podobno je tudi razmerje 4:1 dobro uveljavljen režim, ki zagotavlja dobro možnost za zdravljenje blagih do zmernih ter hujših okužb na področjih, kjer bakterijska odpornost ni pomemben zadržek.

CHMP je menil, da se zaradi znanih neželenih učinkov klavulanske kisline in profila farmakokinetike/farmakodinamike tega zaviralca β -laktamaze ne sme preseči odmerka 125 mg trikrat dnevno. Zato je 750 mg največji dnevni odmerek amoksisicilina, ki se vnese z razmerjem 2:1. Glede na podatke je ta dnevni odmerek primeren le za patogene z $\text{MIC}_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$, tj. patogene, kjer je trajanje nad MIC $\geq 40\%$. Zato je razmerje 2:1 primerno za uporabo na področjih, kjer trenutno nimajo velikih težav s pnevmokoki, ki so neobčutljivi za penicilin. CHMP je izrazil zadržek glede možnosti, da bi bile v bodočih decentraliziranih postopkih (DCP) /postopkih z medsebojnim priznavanjem (MRP) države članice, ki nimajo zdravila z razmerjem 2:1 in imajo težave s pnevmokoki, neobčutljivimi za penicilin, zaprosene za odobritev takšnega zdravila. Za preprečitev te situacije je CHMP izjavil naslednje:

*„Vse oblike zdravila Augmentin niso primerne za uporabo v vseh državah EU. Izbiro oblike, ki se uporabi v vsaki državi članici EU, je treba prikrojiti pogostnosti določene vrste bakterijske odpornosti, ki se zelo razlikuje med državami EU in se bo gotovo spreminjala s časom. Zato je treba vse bodoče vloge za odobritev oblike zdravila Augmentin podpreti z razpravo o primernosti zadevne oblike za izbrano zadevno državo članico. Še posebej je potrebna razprava o pogostnosti za penicilin neobčutljivih pnevmokokov v zadevnih državah članicah ter primernosti odmerka amoksisicilina, ki ga zagotavlja kandidatna oblika, za zdravljenje teh organizmov. Na primer, 250/125 mg tablete so neprimerne za uporabo v vseh državah članicah, kjer se pogosto pojavljajo za penicilin neobčutljivi *Streptococcus pneumoniae* ali proti penicilinu odporni *Streptococcus pneumoniae*. To je zato, ker je dnevni odmerek amoksisicilina, ki ga zagotavlja ta oblika (750 mg) nezadosten za zdravljenje okužbe s temi bakterijami. Poleg tega doseganje velikih dnevnih odmerkov amoksisicilina s podvojevanjem števila 250/125 mg tablet v enem dnevu ni priporočljivo, ker povzroči uporabo nepotrebno velikih odmerkov klavulanske kisline. Zato je treba izbrati alternativno obliko zdravila Augmentin.“*

CHMP je obravnaval tudi razpravo o indikacijah, ki so skupne razmerjem 2:1, 4:1, 7:1 in 8:1, pri čemer je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo usklajenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila:

- akutni bakterijski sinusitis (po primerni diagnozi)
- cistitis
- pielonefritis
- celulitis
- ugrizi živali

- *hudi zobni abscesi s celulitisom, ki se širi.*

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEM 4:1 (PERORALNO)

Doslej so bile odobritve razmerja 4:1 zelo razširjene v Evropi. Odobritev odmerjanja trikrat dnevno leta 1984 je bilo podprto s kliničnimi študijami pri otrocih in odraslih bolnikih. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so navedli trenutno odobrene indikacije in podrobno razpravljali o indikacijah v zvezi z okužbami spolovil, sečil, trebuha, dihal, kože in mehkih tkiv, pri čemer so se sklicevali na številne klinične študije in smernice, ki priporočajo uporabo razmerja 4:1. Zaključek imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je bil, da je zdravljenje z zdravilom Augmentin 4:1 podprto za želene indikacije, in da bolnikom ter zdravnikom, ki zdravilo predpisujejo, zagotavlja dobro možnost za zdravljenje blagih do zmernih ter hujših okužb na področjih, kjer se bakterijska odpornost ne šteje za pomemben zadržek. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so razpravljali o argumentih, predstavljenih za razmerje 2:1, ob upoštevanju, da so peroralna razmerja 4:1 aktivna proti številnim patogenom ter da je njegova uporaba upravičena.

CHMP se je strinjal z glavnimi zaključki imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, vendar so nove študije primerjave učinkovitosti razmerja 4:1 in 8:1 pokazale očitno manjvrednost razmerja 4:1 v primerih, ko so bili povzročitelji bakterije z višjimi vrednostmi MIC. Za indikacije, ki so bile obravnavane v primeru razmerja 2:1, je edina razlika povečan odmerek amoksicilina 0,5 g trikrat dnevno (odrasli). To povečanje odmerka amoksicilina očitno napravi to razmerje primernejše od razmerja 2:1 in to razmerje je morda primernejše za določene indikacije vsaj na določenih področjih. Največja težava so velike regionalne in celo lokalne razlike v Evropi in znotraj držav. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili skupno razpravo o temeljih uporabe zdravil Augmentin 2:1 in 4:1. O razmerju 4:1 je dodatno razpravljal CHMP in izpostavil, da je 1500 mg največji dnevni odmerek amoksicilina, ki se lahko vnese. Glede na podatke, ki so jih predstavili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, je ta dnevni odmerek primeren le za patogene z $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$, tj. le povzročitelje, kjer je zahtevano trajanje nad $MIC \geq 40\%$. Zato se razmerje 4:1 šteje za neučinkovito proti *S. pneumoniae*, odpornemu proti penicilinu.

CHMP je obravnaval tudi razpravo o indikacijah, ki so skupne razmerjem 2:1, 4:1, 7:1 in 8:1, pri čemer je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo usklajenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila:

- *akutni bakterijski sinusitis (po primerni diagnozi)*
- *akutno vnetje srednjega ušesa*
- *akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (po primerni diagnozi)*
- *izvenbolnišnično pridobljena pljučnica*
- *cistitis*
- *pielonefritis*
- *okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, ugrizi živali in hudi zobni abscesi s celulitisom, ki se širi.*
- *okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.*

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEM 7:1 (PERORALNO)

Razmerje 7:1 je bilo razvito za odmerjanje dvakrat dnevno za izboljšanje prikladnosti in s tem upoštevanja navodil v primerjavi s prvotnimi režimi jemanja trikrat dnevno za oblike z manjšim razmerjem, saj je bil odmerek sredi dneva neprimeren, poleg tega pa je odmerjanje dvakrat dnevno postalo bolj standardno kot odmerjanje trikrat dnevno. Razmerje je bilo odobreno v 1990-ih. Za suspenzijo za odrasle in suspenzijo za otroke je odmerna enota klavulanske kisline ostala nespremenjena, vendar se je po novem dajala dvakrat dnevno namesto trikrat dnevno in pri tem ostala zadostna za zaščito amoksicilina pred delovanjem beta laktamaz. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so navedli trenutno odobrene indikacije in zlasti razpravljali o uporabi tega zdravila pri okužbah kože in mehkih tkiv, ponovitvah tonzilitisa, okužbah srednjega ušesa, sinusitisu, okužbah

spodnjih dihal in sečil ter zgornjih dihal in spolovil ter sečil. Razpravljali so tudi o farmakokinetiki/farmakodinamiki, ki dokazuje bakteriološko enakovrednost formulacij za odmerjanje dvakrat dnevno in trikrat dnevno. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so menili, da je razmerje 7:1 dobro uveljavljeno v klinični praksi, navedli smernice, ki priporočajo Augmentin, ter zaključili, da razpoložljivost razmerja 7:1 kliničnim zdravnikom zagotavlja vreden širokospektralni antibiotik, primeren za zdravljenje številnih bakterijskih okužb pri odraslih bolnikih in otrocih. Indikacije podpirajo klinični podatki, vrednosti $T > MIC$ in objave v strokovno recenziranih revijah.

CHMP je obravnaval tudi razpravo o indikacijah, ki so skupne razmerjem 2:1, 4:1, 7:1 in 8:1, pri čemer je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo usklajenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila:

- akutni bakterijski sinusitis (po primerni diagnozi)
- akutno vnetje srednjega ušesa
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (po primerni diagnozi)
- izvenbolnišnično pridobljena pljučnica
- cistitis
- pielonefritis
- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, ugrizi živali in hudi zobni abscesi s celulitisom, ki se širi.
- okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.

TERAPEVTSKA INDIKACIJA ZA ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEM 8:1 (PERORALNO)

Zdravilo Augmentin z razmerjem 8:1 je dobilo licenco leta 1990. Razvito je bilo kot odziv na zadržke o povečanju pogostnosti odpornih sevov *S. pneumoniae* v Franciji, zlasti med majhnimi otroci z akutnim vnetjem srednjega ušesa. V tistem času je bilo zdravilo Augmentin z razmerjem 4:1 na široko uporabljano za zdravljenje okužb pri otrocih. Manjši odmerek amoksicilina v razmerju 4:1 so šteli za nezadostnega za doseganje želenih ravni MIC amoksicilina za eradikacijo sevov *S. pneumoniae* z zmanjšano občutljivostjo za penicilin. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so navedli trenutno odobrene indikacije in razpravljali o podatkih iz kliničnih preskušanj pri otrocih in odraslih bolnikih za zdravljenje srednjega ušesa in okužb sečil, ki dokazujejo biološko enakovrednost odraslega režima 8:1 z otroškim režimom 8:1 ter učinkovitost razmerja 8:1 dvakrat dnevno pri odraslih. Posledično je v Franciji ta režim postal dobro uveljavljen za zdravljenje okužb dihal pri otrocih, vključno z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico, akutnim poslabšanjem kroničnega bronhitisa, akutnim bronhitisom, akutnim vnetjem srednjega ušesa in sinusitisom. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so navedli številne objavljene študije in razpravljali o drugih indikacijah, kot so okužbe kože in mehkih tkiv, okužbe kosti in sklepov, abdominalne okužbe, medenične vnetne bolezni, okužbe sečil in dentalne okužbe. Na koncu so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom razpravljali o farmakokinetiki/farmakodinamiki razmerja 8:1 ter navedli, da povprečne ravnovesne vrednosti $T > MIC$ napovedujejo, da bo ta formulacija pri dajanju trikrat dnevno dosegla največjo eradikacijo sevov *S. pneumoniae*, ki imajo MIC amoksicilina ali kombinacije amoksicilin/klavulanska kislina $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, nekoliko pa bo učinkovita proti sevom z vrednostmi MIC $4 \mu\text{g/mL}$. Za hude okužbe in patogene z višjimi vrednostmi MIC pa je razmerje 8:1 delujoče za več ciljnih patogenov. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so zaključili, da bi bilo razmerje 8:1 primernejše od razmerja 4:1 za zdravljenje določenih okužb in da rezultati in vivo podpirajo napovedi farmakokinetike/farmakodinamike, da bo Augmentin 8:1 učinkovit proti okužbam, ki jih povzroča *S. pneumoniae* z visokim MIC amoksicilina (2-4 $\mu\text{g/mL}$).

CHMP je menil, da je razmerje 8:1 primerljivo z razmerjem 7:1 v smislu podatkov o učinkovitosti in varnosti. CHMP je obravnaval tudi razpravo o indikacijah, ki so skupne razmerjem 2:1, 4:1, 7:1 in 8:1, pri čemer je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo usklajenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila:

- akutni bakterijski sinusitis (po primerni diagnozi)

- akutno vnetje srednjega ušesa
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (po primerni diagnozi)
- izvenbolnišnično pridobljena pljučnica
- cistitis
- pielonefritis
- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, ugrizi živali in hudi zobni abscesi s celulitisom, ki se širi.
- okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEM 14:1 (PERORALNO - ES)

Zdravilo Augmentin ES (dodatna jakost), suspenzija za otroke, je bila razvita s kliničnimi študijami akutnega vnetja srednjega ušesa in farmakokinetičnimi/farmakodinamičnimi podatki iz živalskih modelov, da bi izboljšali eradikacijo proti penicilinu odpornega *S. pneumoniae* (PRSP), ki ima MIC penicilina do vključno 4 µg/mL. To razmerje je izpolnilo medicinsko potrebo, ugotovljeno v smernicah za zdravljenje, ki so priporočale zvečane odmerke amoksicilina za zdravljenje okužb dihal, zlasti na področjih z visoko pogostnostjo odpornih *S. pneumoniae*, zlasti odpornih proti penicilinu (PRSP). Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so navedli trenutno odobrene indikacije in razpravljali o okužbah dihal, akutnem vnetju srednjega ušesa, izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici, tonzilo-faringitisu in sinusitisu, okužbah kože in mehkih tkiv ter okužbah sečil. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se strinjali z umikom indikacije okužb kože in mehkih tkiv ter tonzilo-faringitisa ter v začetku predlagane indikacije okužb sečil.

Razvoj zdravila Augmentin ES (14:1) je temeljil na podatkih farmakokinetike/farmakodinamike ter študijah klinične učinkovitosti in varnosti ob upoštevanju povečanega odmerka amoksicilina dvakrat dnevno, pri čemer je ohranjen enak odmerek klavulanske kisline kot v obstoječem zdravilu Augmentin z razmerjem 7:1. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so šteli, da indikacije podpirajo klinični podatki, farmakokinetični/farmakodinamični podatki in objave, kar je zadostno za to razmerje. CHMP je izpostavil, da je bilo zdravilo Augmentin ES preučeno za pediatrično rabo pri trdovratnem ali ponovljenem akutnem vnetju srednjega ušesa, kjer obstajajo dejavniki tveganja za vpletenost sevov, ki tvorijo beta laktamazo, ali *S. pneumoniae* z zmanjšano občutljivostjo za penicilin. Zaradi takšnih odpornih patogenov je ta visokoodmerna formulacija lahko sprejemljiva za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice. Vendar je bila predložena samo dokumentacija v podporo indikacijam akutno vnetje srednjega ušesa in izvenbolnišnično pridobljena pljučnica, zato je treba ostale indikacije izbrisati. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so priznali, da so v programu III. faze preučili samo akutno vnetje srednjega ušesa ter da so druge indikacije, vključno z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico, akutnim bakterijskim sinusitisom ter okužbami kože in mehkih tkiv, ekstrapolirali na osnovi principov farmakokinetike/farmakodinamike, saj so rezultati študij akutnega vnetja srednjega ušesa pokazali, da koncept farmakokinetike/farmakodinamike napoveduje klinični izid. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili obsežno utemeljitev za ohranitev indikacije akutni bakterijski sinusitis.

CHMP je menil, da zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti, prenos iz učinkovitosti pri akutnem vnetju srednjega ušesa na učinkovitost pri akutnem bakterijskem sinusitisu ni podprt. Glede izvenbolnišnično pridobljene pljučnice se razmerje 14:1 šteje za primerno za kritje PRSP. Čeprav ni kliničnih podatkov o učinkovitosti pri izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici pri otrocih, se šteje, da je možno ekstrapolirati izkušnje pri odraslih. Izraženo je bilo mnenje, da je treba uporabo zdravila Augmentin omejiti na indikacije, kjer sta potrebni obe komponenti. Ker je bilo zdravilo Augmentin ES preučeno za zdravljenje proti penicilinu odpornega *S. pneumoniae*, se ohrani izjava kot nasvet zdravnikom, ki zdravilo predpisujejo, da je to razmerje primerno za zdravljenje okužb, ki jo povzroča ali obstaja sum, da jo povzroča proti penicilinu odporni *S. pneumoniae*. CHMP je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo, ki se vključi v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila:

„Zdravilo Augmentin je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri otrocih, ki so stari vsaj 3 mesece in tehtajo do 40 kg, za katere je dokazano ali obstaja sum, da jih je povzročil proti penicilinu odporen *Streptococcus pneumoniae* (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutno vnetje srednjega ušesa
- izvenbolnišnično pridobljena pljučnica.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEM 16:1 (PERORALNO - SR)

Po začetku trženja zdravil Augmentin z režimoma trikrat dnevno in dvakrat dnevno se je na splošno odpornost proti penicilinom pri povzročiteljih okužb dihal bistveno povečala. Veliko smernic je za indikacije, kot sta izvenbolnišnično pridobljena pljučnica in akutni bakterijski sinusitis, posledično priporočalo večje odmerke amoksicilina, da se je zagotovila eradikacija okužb, ki jih povzročajo odporni patogeni, ter zmanjšala možnost širjenja okužb. Za pokrivanje te nove medicinske potrebe so razvili zdravilo Augmentin SR (podaljšano sproščanje). Augmentin SR je farmakokinetično izboljšana formulacija, ki je bila razvita za čim boljše farmakokinetiko/farmakodinamiko ter zagotovitev učinkovitejših terapij proti patogenom z zmanjšano občutljivostjo za amoksicilin in penicilin, zlasti *S. pneumoniae*. Tableta ima en sloj za takojšnje sproščanje iz amoksicilin trihidrata (562,5 mg) in klavulanske kisline (62,5 mg) in en sloj za podaljšano sproščanje amoksicilin natrija (437,5 mg). Farmakokinetika komponente klavulanska kislina je enaka kot pri običajnih formulacijah zdravila Augmentin. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so navedli trenutno odobrene indikacije za Augmentin SR ter podrobno razpravljali o številnih indikacijah in farmakokinetiki/farmakodinamiki ter navedli, da *in vivo* podatki podpirajo učinkovitost zdravila Augmentin SR proti okužbam, ki jih povzroča *S. pneumoniae* z visokim MIC amoksicilina (4-8 µg/mL). Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so menili, da rezultati III. faze potrjujejo napovedano učinkovitost zdravila Augmentin SR v kliničnih okoliščinah, in navedli številne smernice, ki uveljavljajo zdravilo Augmentin SR v klinično prakso.

CHMP je izpostavil, da so bila načela farmakokinetike/farmakodinamike uporabljena pri razvoju tega razmerja, vendar prava analiza farmakokinetike/farmakodinamike v klinični bazi podatkov ni bila opravljena. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se odzvali, da je bilo zdravilo Augmentin SR razvito kot odgovor na nezapolnjeno medicinsko potrebo (eradikacijo proti penicilinu odpornega *S. pneumoniae* z vrednostmi MIC penicilina ≥ 2 µg/ml pri okužbah dihal) ter da je program kliničnega razvoja vključeval študije farmakokinetike za vrednotenje izboljšanih lastnosti farmakodinamike. Pregledani podatki dokazujejo klinične koristne učinke formulacije SR, kar je znanstvena osnova za odobritev trenutnih nacionalnih licenc za Augmentin SR. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili obsežen povzetek ovrednotenih ključnih študij ter dodatne utemeljitve in podatke v podporo indikaciji izvenbolnišnično pridobljena pljučnica, akutni bakterijski sinusitis in akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so zaključili, da zdravilo Augmentin SR dokazuje bakteriološko in klinično učinkovitost proti ključnim občutljivim in odpornim povzročiteljem okužb dihal pri empirični rabi. Za zdravilo je bila dokazana izjemna uporabnost na področjih z visoko pojavnostjo proti amoksicilinu odpornega ali večkratno odpornega *S. pneumoniae* ter pri izbranih bolnikih (tj. z izolati *S. pneumoniae*, ki so imeli vrednosti MIC amoksicilina +/- klavulanske kisline do vključno 4 µg/mL).

CHMP priznava znanstveno osnovo in teoretična razmišljanja o farmakokinetiki/farmakodinamiki, na katerih je bil zasnovan razvoj te formulacije, ter da je izključno namenjena zdravljenju okužb, ki jih povzročajo proti penicilinu odporni *S. pneumoniae*. Indikacija izvenbolnišnično pridobljene pljučnice je podprta, vendar indikaciji akutni bakterijski sinusitis in akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa zahtevata dodatno razpravo. Izpostavljeno je bilo, da je priporočeno odmerjanje razmerja 16:1 dnevni odmerek 4 g amoksicilina in 250 mg klavulanske kisline, kar povzroči koncentracije v serumu, ki so učinkovite celo proti penicilinu odpornemu *S. pneumoniae*. Zato bi moralo biti razmerje 16:1 učinkovito v vseh indikacijah, kjer je dokazana učinkovitost drugih formulacij. Ker pa so podatki iz kliničnih preskušanj v glavnem omejeni na podatke pri bolnikih z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico v prisotnosti obstoječih bolezni, je CHMP omejil indikacijo na izvenbolnišnično pridobljeno

pljučnico. Poleg tega je treba uporabo zdravila Augmentin omejiti na indikacije, kjer sta potrebni obe komponenti. Ker je bilo zdravilo Augmentin ES razvito, klinično preskušeno in odobreno za zdravljenje proti penicilinu odpornega *S. pneumoniae*, se ohrani izjava kot nasvet zdravnikom, ki zdravilo predpisujejo, da so te formulacije primerne za zdravljenje okužb, ki jo povzročata ali obstaja sum, da jo povzročata proti penicilinu odporni *S. pneumoniae*. CHMP je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo, ki se vključi v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila:

„Zdravilo Augmentin je indicirano za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice pri odraslih bolnikih in mladostnikih, ki so stari vsaj 16 let, za katero je dokazano ali obstaja sum, da jo je povzročil proti penicilinu odporni Streptococcus pneumoniae (glejte poglavje 5.1).“

Upoštevati je treba uradna priporočila o primerni uporabi protibakterijskih zdravil.“

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA INTRAVENSKO ZDRAVILO AUGMENTIN Z RAZMERJEMA 5:1 IN 10:1

Intravensko zdravilo Augmentin je indicirano za zdravljenje okužb, za katere se šteje, da zahtevajo parenteralno terapijo zaradi resnosti okužbe, ali kadar bolnik ni zmožen tolerirati peroralne terapije. Razviti sta bili dve intravenski formulaciji z razmerjema 5:1 in 10:1. Ti dve razmerji omogočata fleksibilnost odmerjanja amoksicilina ob sočasem vnosu primerne odmerne enote klavulanske kisline. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili primerjalne in neprimerjalne klinične študije, ki dokazujejo varnost in učinkovitost, ter navedli preučene indikacije. Študije kažejo, da je odmerek 1,2 g (1000/200 mg; razmerje 5:1) trikrat dnevno na splošno zadosten za zdravljenje in da je v veliko primerih i.v. zdravljenju sledilo peroralno zdravljenje. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili veliko podatkov, ki podpirajo uporabo i.v. zdravila Augmentin, vključno s študijami in preglednimi članki, ki potrjujejo učinkovitost tako i.v. kot tudi zaporednega i.v./peroralnega zdravljenja z zdravilom Augmentin pri zdravljenju okužb spodnjih dihal.

CHMP se je na splošno strinjal z zaključki imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, vendar je dodatno razpravljal o indikacijah okužbe spodnjih dihal, okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil, ginekološke okužbe, okužbe kože in mehkih tkiv, okužbe kosti in sklepov ter profilaksa kirurških okužb. CHMP je potrdil in sprejel naslednje usklajeno besedilo, ki se vključi v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila:

- *hude okužbe ušes, nosu in žrela (kot so mastoiditis, peritonzilarne okužbe, epiglottitis in sinusitis, če jih spremljajo hudi sistemski znaki in simptomi)*
- *akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (po primerni diagnozi)*
- *izvenbolnišnično pridobljena pljučnica*
- *cistitis*
- *pielonefritis*
- *okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, ugrizi živali in hudi zobni abscesi s celulitisom, ki se širi*
- *okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis*
- *intraabdominalne okužbe*
- *okužbe ženskih spolovil.*

Profilaksa proti okužbam, ki so povezane z obsežnimi kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih na naslednjih področjih:

- *prebavila*
- *medenična votlina*
- *glava in vrat*
- *žolčnik in žolčevodi.*

Poglavje 4.2 - Odmerjanje in način uporabe

Več formulacij zdravila Augmentin se razlikuje z vidika razmerja med amoksicilinom in klavulansko kislino, kar zdravniku, ki zdravilo predpisuje, omogoča neodvisno spreminjanje odmerka vsake komponente ter prikladnost uporabe kombinirane tablete ali injekcije. Osnova je bila ohraniti fiksni odmerek klavulanske kisline za vsak odmerek zdravila Augmentin in hkrati spreminjati količino amoksicilina glede na resnost okužbe, mesto okužbe (in s tem glede na verjetno skupino patogenov) ter lokalni vzorec občutljivosti verjetnih patogenov za amoksicilin/klavulansko kislino. Za zagotovitev usklajenih priporočil glede odmerjanja v vseh državah je predlagano standardno in večje odmerjanje za vsako formulacijo tako za odrasle bolnike kot tudi za otroke. Večji režim je primeren za določene indikacije in na področjih z višjo pogostnostjo odpornih organizmov, čeprav okužba ni razvrščena kot „huda“. Zato se pri upoštevanju primernega skupnega dnevnega odmerka amoksicilina za različne resnosti okužb priporočila nekoliko prekrivajo, kar omogoča zdravniku, ki zdravilo predpisuje, izbiro najprimernejšega režima odmerjanja glede na potrebe posameznega bolnika (vključno s starostjo, telesno maso in delovanjem ledvic). Priporočila za otroke so bila usklajena po razponih telesne mase in ne po starosti, pri čemer je edina izjema spodnja starostna omejitev za zelo mlade bolnike. Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter so bila ravno tako poenostavljena in usklajena.

Dodane so bile izjave za formulacije, ki vsebujejo 125 mg klavulanske kisline na odmerek, da je v primeru potrebe po večjem dnevnem odmerku amoksicilina priporočena uporaba drugega zdravila Augmentin z drugačnim razmerjem, da bi se preprečilo dajanje nepotrebno velikih dnevnih odmerkov klavulanske kisline. Vse razprave, ki so specifične za posamezno razmerje zdravila Augmentin, so opisane spodaj.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 2:1 (PERORALNO)

To razmerje ni priporočeno za uporabo pri otrocih, mlajših od šest let. Pri odraslih je večji odmerek priporočen za hude okužbe, vključno s kroničnimi in ponavljajočimi se okužbami sečil in spodnjih dihal. Pri otrocih je večji odmerek priporočen za okužbe, kot so okužba srednjega ušesa, sinusitis, okužbe spodnjih dihal in sečil. CHMP se je strinjal glede priporočil o odmerjanju, ki temeljijo na razponih telesne mase pri otrocih, in tudi glede predloga različnih režimov odmerjanja, kjer se upošteva argument, da „se režim odmerjanja izbere na osnovi prevladujoče izhodiščne ravni odpornosti ter dejavnikov, kot je resnost okužbe“. Vendar je z vidika rezultatov najnovejših študij CHMP vključil izjavo, da režimi z manjšimi odmerki (2:1 in 4:1) niso primerni za uporabo, če obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni zmanjšano občutljivost za betalaktamska zdravila ali odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki je ne posredujejo beta laktamaze, občutljive za zaviranje s klavulansko kislino. Razdelek o dnevnem odmerku je bil popravljen in in njegova berljivost je bila izboljšana. Besedilo o odmerjanju je popravljen in sedaj vsebuje priporočila o odmerjanju za uporabo zdravila Augmentin suspenzija pri otrocih, starejših od 6 let in lažjih od 40 kg. CHMP razlikuje tudi med tabletami (in disperzibilnimi tabletami) 2:1 ter praškom za peroralno suspenzijo. Spodnja meja za tablete na osnovi najmanjšega odmerka (250/125mg trikrat dnevno) je telesna masa 40 kg, medtem ko je spodnja meja za starost na osnovi trenutno odobrenih formulacij 2:1 omejena na 6 let.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 4:1 (PERORALNO)

Klinični podatki o odmerkih, višjih od 40/10 mg/kg/dan pri otrocih, mlajših od 2 leti, niso na voljo. Pri odraslih je večji odmerek priporočen za hude okužbe, vključno s kroničnimi in ponavljajočimi se okužbami sečil in spodnjih dihal. Pri otrocih je večji odmerek priporočen za okužbe, kot so okužba srednjega ušesa, sinusitis, okužbe spodnjih dihal in sečil. Na splošno se je CHMP strinjal s priporočili o odmerjanju, ki temeljijo na razponih telesne mase pri otrocih, in tudi glede predloga različnih režimov odmerjanja, kjer se upošteva argument, da „se režim odmerjanja izbere na osnovi prevladujoče izhodiščne ravni odpornosti ter (v nekaterih državah članicah) tudi dejavnikov, kot je resnost okužbe“. Vendar je z vidika rezultatov najnovejših študij CHMP vključil izjavo, da režimi z manjšimi odmerki (2:1 in 4:1) niso primerni za uporabo, če obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni zmanjšano občutljivost za betalaktamska zdravila ali odpornost proti

betalaktamskim zdravilom, ki je ne posredujejo beta laktamaze, občutljive za zaviranje s klavulansko kislino. Razdelek o dnevnem odmerku je bil popravljen in njegova berljivost je bila izboljšana.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 7:1 (PERORALNO)

Klinični podatki o odmerkih, višjih od 45/6,4 mg/kg/dan pri otrocih, mlajših od 2 let, niso na voljo, zato priporočila za odmerjanje v tej populaciji niso možna. Pri odraslih je večji odmerek priporočen za hude okužbe, vključno s kroničnimi in ponavljajočimi se okužbami sečil in spodnjih dihal. Pri otrocih je večji odmerek priporočen za okužbe, kot so okužba srednjega ušesa, sinusitis, okužbe spodnjih dihal in sečil. Na splošno se je CHMP strinjal in dodal izjavo, ki odraža režim, predlagan z vidika utemeljitve s farmakokinetiko/farmakodinamiko in pogostnosti odpornosti v Evropi.

Besedilo o dnevnem odmerku je bilo popravljen in njegova berljivost je bila izboljšana. V besedilu se odražajo razpoložljivi podatki, ki podpirajo režima dvakrat dnevno in trikrat dnevno. Režim dvakrat dnevno je naveden kot standardni odmerek, režim trikrat dnevno pa je omenjen kot režim z velikimi odmerki *zlasti za okužbe, kot so vnetje srednjega ušesa, sinusitis, okužbe spodnjih dihal in okužbe sečil*, kar zdravniku, ki zdravilo predpisuje, omogoča fleksibilnost pri izbiri najprimernejšega režima odmerjanja na osnovi kliničnih in lokalnih/regionalnih dejavnikov.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 8:1 (PERORALNO)

Klinični podatki za otroke, mlajše od 1 meseca, niso na voljo. Priporočila za odmerjanje v tej populaciji niso možna. Pri odraslih je večji odmerek priporočen za hude okužbe, vključno s kroničnimi in ponavljajočimi se okužbami sečil in spodnjih dihal. Pri otrocih, starih en mesec ali več, je večji odmerek priporočen za hujše okužbe. CHMP priporoča umik priporočila o podvajanju režimov 2:1 in 4:1 in zamenjavo z uporabo višjega razmerja amoksicilina proti klavulanski kislini, kot sta razmerji 7:1 in 8:1.

Podatkov v podporo posebni omembi sprejemljivega največjega dnevnega odmerka klavulanske kisline ni. Ker se dnevni odmerek 375 mg šteje za zadostnega za zaviranje občutljivih beta laktamaz, se šteje, da predlagana izjava bolje odraža situacijo kot pa omemba največjega dnevnega odmerka. CHMP se je strinjal, saj bo posledica standardni dnevni odmerek klavulanske kisline za vse formulacije s 125 mg klavulanske kisline na odmerek. Ta standardni dnevni odmerek se ne sme preseči, saj je dejansko največji dnevni odmerek, ki prispeva k varni rabi zdravila Augmentin. Standardni odmerek je jemanje trikrat dnevno, manjši odmerek pa je CHMP omejil na okužbe kože in mehkih tkiv ter sinusitis, ki ni resen.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 14:1 (PERORALNO -ES)

Zdravilo Augmentin z razmerjem 14:1 je bilo posebej razvito za uporabo pri otrocih (s telesno maso do 40 kg), kadar so potrebne višje koncentracije amoksicilina z enako odmernostjo klavulanske kisline. Priporočila za odmerjanje zdravila Augmentin ES podpirajo podatki o klinični varnosti in učinkovitosti pri akutnem vnetju srednjega ušesa. Zdravilo Augmentin ES suspenzija se priporoča za odmerjanje 90/6,4 mg/kg/dan v dveh razdeljenih odmerkih v 12-urnih časovnih presledkih v obdobju 10 dni. Klinični podatki o amoksicilinu/klavulanski kislini pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, niso na voljo.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 16:1 (PERORALNO -SR)

Zdravilo Augmentin z razmerjem 16:1 je bilo razvito in preučeno za specifične indikacije pri odraslih in mladostnikih, starih vsaj 16 let, kadar so potrebne višje koncentracije amoksicilina v primerjavi s klavulansko kislino. Priporočila za odmerjanje zdravila Augmentin SR podpirajo obsežni podatki o klinični varnosti in učinkovitosti. Zdravilo Augmentin SR ima pomembno vlogo pri obravnavi okužb, zlasti v državah in lokalnih področjih z visokimi ravnmi odpornosti pri *S. pneumoniae*. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so razpravljali o režimu odmerjanja in navedli, da je mehanizem

zaviranja beta laktamaz pri klavulanski kislini drugačen kot pri amoksicilinu: amoksicilin je zelo baktericidno zdravilo, ki deluje z vezavo na enega ali več vezavnih proteinov za peniciline (PBP), ki sodelujejo pri sintezi celične stene, klavulanska kislina pa je kompetitivni ireverzibilni zaviralec določenih bakterijskih beta laktamaz, ki tem encimom preprečuje inaktivacijo amoksicilina. Zato učinkovita eradikacija organizmov, ki tvorijo beta laktamaze, s kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina temelji na učinkoviti začetni inhibiciji beta laktamaz s klavulansko kislino. Poleg tega pozni učinek zaviralca β -laktamaz (PLIE) dodatno podpira zaključek, da zaviralni učinki klavulanske kisline na beta laktamaze v veliki meri trajajo tudi potem, ko klavulanska kislina izgine iz seruma. Klinične študije izvenbolnišnično pridobljene pljučnice in akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa dodatno potrjujejo učinkovitost zdravila Augmentin SR pri zdravljenju okužb zaradi bakterij *H. influenzae* in *M. catarrhalis*, ki tvorijo beta laktamaze. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so menili, da razpoložljivi podatki potrjujejo, da režim zdravila Augmentin SR vključuje zadostne odmerke klavulanske kisline za popolno zaščito pred beta laktamazami iz *H. influenzae* in *M. catarrhalis*. CHMP se je strinjal, da se odmerek 125 mg klavulanske kisline dvakrat dnevno šteje za primerne za zaviranje beta laktamaz iz *H. influenzae* in *M. catarrhalis*.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 5:1 (INTRAVENSKO)

Kirurška profilaksa z zdravilom Augmentin i.v. mora ščititi bolnika v obdobju tveganja okužbe. Očitni klinični znaki okužbe po operaciji zahtevajo normalen potek kooperativne intravenske ali peroralne terapije. CHMP se je strinjal z umikom omembe dodatka samega amoksicilina k razmerju 5:1, saj je oblika z razmerjem 10:1 primerna alternativa. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predlagali, da je v določenih državah članicah, odvisno od vrste okužbe ali kirurškega posega, primerno pogostejše dajanje kot trikrat dnevno (vsakih 8 ur). CHMP se ni strinjal, saj omejitev na dajanje trikrat dnevno temelji na največjem odmerku klavulanske kisline, ki se ne sme preseči brez jasnih znanstvenih dokazov.

Dvanajsturno odmerjanje razmerja 5:1 je bilo popravljeno za zdravljenje okužb, saj so v večini kliničnih študij vrednotili režim trikrat dnevno. Poleg tega režim dvakrat dnevno za razmerje 5:1 pri odraslih (≥ 40 kg) ne bi zagotovil ustrezne farmakokinetike/farmakodinamike, farmakokinetični parametri za odmerek 1,2 g intravensko pa niso bili določeni. Vendar je bil pri dajanju 1,1 g kombinacije amoksicilina/klavulanske kisline intravensko trikrat dnevno $T > MIC$ prisoten v 40 % odmernega intervala za patogene z MIC do 4 $\mu\text{g/mL}$. Režim dvakrat dnevno zato verjetno ne bo dosegel ciljne farmakokinetike/farmakodinamike, ki sta potrebni za eradikacijo patogenov z vrednostjo MIC. Patogeni z višjimi vrednostmi MIC so nagnjeni k večji pogostosti pri bolnikih z resnejšimi okužbami, zato lahko i.v. režim dvakrat dnevno potencialno povzroči slabše izide. Na koncu je bilo popravljeno še odmerjanje pri otrocih za razmerje 5:1, saj se i.v. odmerki klavulanske kisline, ki so večji od 5 mg/kg, ne priporočajo in poglavje 4.2 že vsebuje besedila, ki zagovarjajo uporabo različnih jakosti v primerih, ko so potrebni večji odmerki amoksicilina.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA AUGMENTIN Z RAZMERJEM 10:1 (INTRAVENSKO)

Kirurška profilaksa z zdravilom Augmentin i.v. mora ščititi bolnika v obdobju tveganja okužbe. Očitni klinični znaki okužbe po operaciji zahtevajo normalen potek kooperativne intravenske ali peroralne terapije. Na osnovi argumentov za umik dodatka samega amoksicilina k razmerju 5:1, so bili dodani podatki o povečanju odmerka klavulanske kisline. Pogostost dajanja je bila popravljena, saj ne sme biti pogostejša od trikrat dnevno (vsakih 8 ur), kar temelji na največjem odmerku klavulanske kisline, ki se ne sme preseči brez jasnih znanstvenih dokazov. CHMP je spremenil odmerjanje i.v. razmerja 10:1 skladno s predhodno razpravo o 12-urnem odmerjanju.

PREHOD NA PERORALNO ZDRAVLJENJE

CHMP se je strinjal s predlogom imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da se v povzetek glavnih značilnosti več formulacij zdravila Augmentin vključi besedilo o možnosti prehoda iz i.v. zdravljenja na peroralno zdravljenje pri več indikacijah, vendar je menil, da prehod iz i.v. zdravljenja na peroralno

zdravljenje ne sme biti omejen na posamezne indikacije in mora biti možnost za vse indikacije. Poleg tega se je prehod iz i.v. na peroralno zdravljenje za zdravili Augmentin 14:1 (ES) in 16:1 (SR) štel za dobro možnost prehoda z i.v. zdravljenja pri okužbah, kjer so proti penicilinu odporni *Streptococcus pneumoniae* dokazani ali osumljeni povzročitelji in kjer je peroralno nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Augmentin potrebno. Zato je CHMP sprejel naslednje besedilo za vse i.v. formulacije zdravila Augmentin:

„Če je za posameznega bolnika primerno, se lahko zdravljenje z zdravilom Augmentin začne z intravenskim pripravkom in zaključi s primerno peroralno formulacijo.“

ODMERJANJE ZA POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV

Objavljena literatura o farmakokinetiki uporabi amoksicilina in klavulanske kisline pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic kaže zmanjšanje ledvičnega očistka obeh zdravil ter da ima upadanje ledvične funkcije večji vpliv na očistek amoksicilina kot klavulanske kisline. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so šteli, da za režime zdravljenja z razmerji 7:1 in 8:1 ter intravenskim razmerjem 10:1 ni dovolj podatkov, na katerih bi utemeljili priporočilo za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (<30 mL/min). Zato imajo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, napotke, da uporabijo razmerje 4:1, za katerega so v literaturi podrobno opisane terapevtske ravni klavulanske kisline v omenjeni skupini bolnikov. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so tudi potrdili, da so priporočila o odmerjanju razmerja 4:1 pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic v EU zelo razširjena. Za priporočila glede odmerjanja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni zadostnih podatkov; zdravnikom, ki zdravilo predpisujejo, svetujejo previdno odmerjanje in redno spremljanje jetrne funkcije. V poglavje 4.4 je bilo za vse formulacije vključeno besedilo, kjer je ponovljeno, da je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zdravilo Augmentin uporabljati previdno.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Poglavje o kontraindikacijah v povzetku glavnih značilnosti zdravila opredeljuje tiste situacije, v katerih se zdravilo ne sme uporabiti zaradi varnostnih razlogov. Kontraindikacije, ki so obravnavane, veljajo za vsa razmerja zdravila Augmentin. Obravnavane so bile še posebej kontraindikacije, ki se nanašajo na mononukleozo, hudo okvarjeno delovanje jeter ali jetrno insuficienco, prisotnost aspartama v peroralni suspenziji in preobčutljivost na amoksicilin, klavulansko kislino ali katerokoli pomožno snov. CHMP je štel, da je kontraindikacija za vse beta laktame neprimerna in nepotrebno omejitvena ter da potencialno izključuje uporabo več beta laktamov pri bolnikih, ki bi jih lahko varno prejeli. Odbor se je strinjal o naslednjih izjavah za usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila, v katerih se obravnava ta težava:

„Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, katerikoli penicilin ali katerokoli pomožno snov.

Anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilakse) na drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

Anamneza zlatenice/okvarjenega delovanja jeter zaradi kombinacije amoksicilina/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).“

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To poglavje vsebuje podrobne podatke o pogojih in posebnih skupinah bolnikov, pri katerih se mora zdravilo Augmentin uporabljati previdno. Za vse formulacije zdravila Augmentin veljajo enaka opozorila in previdnostni ukrepi, razen nekaterih za formulacije specifičnih izjav, kot so za i.v. uporabo specifične izjave o vsebnosti natrija in kalija v zdravilu Augmentin. Zlasti so bili pregledani podatki o okvarjenem delovanju ledvic, kristaluriji, prerasti gliv in akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Izdelani so bili predlogi za usklajena besedila. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so pregledali tudi dodatne izjave v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v nekaterih

državah članicah. Izjave so bile večinoma že skladne s predlaganim usklajenim besedilom ali pa so jim manjkali podporni dokazi. Obravnavali so izjave o zdravljenju starostnikov (>60 let), možnih učinkih amoksicilina na določanje glukoze, malabsorpciji glukoze-galaktoze, lažno pozitivnih rezultatih antigenskih testov *Platelia Aspergillus* med zdravljenjem. CHMP je potrdil in sprejel usklajeno besedilo, ki se vključi v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije se nanašajo na vsa razmerja zdravila Augmentin. Amoksicilin se tako kot drugi betalaktamski antibiotiki večinoma izloča skozi ledvice in ga ne presnavljajo encimi CYP450. Klavulanska kislina se delno presnavlja v jetrih, večinoma pa se izloča v nespremenjeni obliki v urinu. Skladno s tem ni verjetno, da bi bile presnovne interakcije z zdravili, ki bistveno vplivajo na raven katerekoli od obeh spojin, klinično pomembne. CHMP je izpostavil, da so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom podrobno preučili literaturo in analizirali razpoložljive podatke. Odbor se je strinjal z besedilom o peroralnih antikoagulacijskih zdravilih, vendar je od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahteval izjavo o interakciji z metotreksatom. CHMP se je strinjal glede besedila o odsvetovani sočasni uporabi probenecida in zdravila Augmentin. Preučena je bila znanstvena osnova za vključitev izjave o interakciji s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi in sprejet je bil zaključek, da je premalo dokazov o interakciji med temi zdravili in zdravilom Augmentin.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Podatki, ki so navedeni v tem poglavju, se nanašajo na vsa razmerja zdravila Augmentin. CHMP se je seznanil s podrobnimi analizami odobrenih besedil in predlogov besedil. CHMP je na splošno menil, da se je treba uporabiti zdravila Augmentin med nosečnostjo izogniti, razen če zdravnik meni, da je to nujno potrebno, ter da se lahko kombinacija amoksicilin/klavulanska kislina uporabi med dojenjem šele, ko pristojni zdravnik ovrednoti razmerje med koristmi in tveganji. CHMP se je strinjal z usklajenim besedilom, ki se vključi v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

CHMP je za vsa razmerja zdravila Augmentin menil, da se neželeni učinki lahko pojavijo, zato je v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila vključil priporočila.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

V zadnjih letih so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom razvili proaktiven proces za identifikacijo varnostnih signalov, ki obsega stalno pregledovanje pomembnih posameznih primerov, pregled združenih podatkov o neželenih učinkih z neproporcionalnimi analizami ter pregled objavljene medicinske literature. CHMP je zahteval, da se podatki o pogostnosti uporabijo skladno s priporočili v smernicah za povzetke glavnih značilnosti zdravila, ter priporočil uporabo uvoda z opisom pogostnosti. Izjava o pogostnosti mora biti skladna s posodobljenimi predlogami pregleda kakovosti dokumentov, pogostnosti pa morajo biti navedene v preglednici. CHMP je sprejel usklajeno besedilo tega poglavja.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

CHMP je priporočil vključitev naslednjih besedil v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila:

„Simptomi in znaki prekomernega odmerjanja

Pojavijo se lahko gastrointestinalni simptomi in motnje ravnovesja tekočin in elektrolitov. Opazili so amoksicilinsko kristalurijo, ki je v nekaj primerih povzročila ledvično odpoved (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije.

Obstajajo poročila, da se amoksicilin obarja v urinskih katetrih, zlasti po intravenskem dajanju velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

Gastrintestinalne simptome lahko zdravimo simptomatsko, pri čemer je treba paziti na ravnovesje tekočin in elektrolitov.

Kombinacija amoksicilin/klavulanska kislina se lahko iz obtoka odstrani s hemodializo.“

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

To je posebno pomembno poglavje za protibakterijska zdravila. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so posodobili povzetke glavnih značilnosti zdravila v skladu s smernicami CHMP o razvoju protibakterijskih zdravil. Pripravljeni so bili predlogi za vsako podpoglavje („Način delovanja“ in „Mehanizem odpornosti“, „Zveza med farmakokinetiko in farmakodinamiko“ ter „Prelomne točke“). Prelomne točke po EUCAST je treba uporabljati natančno po navodilih EUCAST. Seznam patogenov za vse formulacije je bil omejen na patogene, ki so bili pomembni za usklajene indikacije. CHMP je sprejel naslednji stavek, ki določa, da se lahko razmerji zdravila Augmentin (14:1) in SR (16:1) uporabljata za zdravljenje *S. pneumoniae* z zmanjšano občutljivostjo za penicilin za odobrene indikacije:

„Ta oblika kombinacije amoksicilin/klavulanska kislina je primerna za zdravljenje okužb s Streptococcus pneumoniae, odpornim proti penicilinu, samo za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.1).“

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so razpravljali o farmakokinetičnih podatkih za vse obstoječe formulacije zdravila Augmentin, ki so bili razvrščene v skupine po razmerjih. Podatki so osnova za posamezna poglavja v predlaganih usklajenih povzetkih glavnih značilnosti zdravil. Povzete so bile tudi lastnosti absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja (ADME) amoksicilina in klavulanske kisline posamezno in v kombinaciji. CHMP se je strinjal s predlogom imetnikov dovoljenj za promet. CHMP je potrdil in sprejel usklajeno besedilo, ki se vključi v usklajene povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

CHMP se je seznanil s predstavitvijo in povzetkom različnih razpoložljivih podatkov, ki so ju za to poglavje predložili imetniki dovoljenj za promet, ter potrdil in sprejel usklajeno besedilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

Poglavja 1, 2 in 3 dopolnijo države članice. Tudi poglavja 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 in 6.5. dopolnijo države članice. V poglavju 6.6 je izjava „Ni posebnih zahtev“ za odstranjevanje odvečnega zdravila.

NAVODILO ZA UPORABO IN PRESKUŠANJE PRI UPORABNIKI

Predlagane spremembe povzetkov glavnih značilnosti zdravila so bile ustrezno vključene v navodilo za uporabo, kadar so spremembe pomembne za bolnika. Opravljen je bil popoln pregled kakovosti

informacij o zdravilu (PIQ) in skladno s tem je bilo popravljeno navodilo za uporabo. Preučena je bila možnost lomljenja tablet Augmentin SR zaradi lažjega zaužitja in glede tega je bilo doseženo soglasje. Opravljeno je bilo popolno in obsežno preskušanje navodila za uporabo pri uporabnikih in CHMP je menil, da sta dve poročili o berljivosti skupaj s premostitvenimi poročili sprejemljivi.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- predmet napotitve je bilo usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo;

- povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, so bili ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora.

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Augmentin in povezanih imen (glejte Dodatek I). Pripadajoči povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so navedeni v Dodatku III.