

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMEA)**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### **AUGMENTIN UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)**

*Augmentin* ir atzītas un plaši izmantotas zāles, kuru sastāvā ir antibakteriālo līdzekļu kombinācija – pussintētiska antibiotika amoksicilīns (amoksicilīna trihidrāta formā) un beta-laktamāzes inhibitors klavulānskābe (kālija sāls formā). Amoksicilīns/klavulānskābe sākotnēji tika izstrādāti, reaģējot uz pieprasījumu pēc iekšķīgi lietojamas plaša spektra antibiotikas pret beta-laktamāzi veidojošiem patogēniem. Kopš 1981. gada visā pasaulē ir pieejamas zāles *Augmentin* iekšķīgai lietošanai, bet kopš 1984. gada ir pieejama šo zāļu forma intravenozai lietošanai. Gadu gaitā amoksicilīna un klavulānskābes savstarpēja attiecība ir mainīta, lai to pielāgotu zāļu izrakstīšanas vajadzībām, nodrošinātu ērtāku devu lietošanu un realizētu ieteikumus par smagāku infekciju vai rezistentu organismu radīto infekciju ārstēšanu. Amoksicilīns kavē fermentu transpeptidāzi, kas nodrošina peptidoglikāna šķērssaistīšanos baktēriju šūnā, samazinot šūnāpvalka stiprumu un izraisot šūnas uztūkšanu un sairšanu. Tā kā amoksicilīns viegli hidrolizējams ar beta-laktamāzi, *Augmentin* sastāvā ir arī beta-laktamāzes inhibitors klavulānskābe, kas aizsargā amoksicilīnu no degradācijas un paplašina tā antibakteriālo spektru pret daudzām baktērijām, kas parasti ir rezistentas pret penicilīnu un cefalosporīnu.

Plašs dažādu *Augmentin* formu klāsts ar pieaugošu amoksicilīna un klavulānskābes savstarpējo attiecību ir apstiprināts iekšķīgai (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 un 16:1) un parenterālai (5:1 un 10:1) lietošanai pieaugušajiem un bērniem. Visi ES apstiprinājumi ir iegūti, veicot zāļu reģistrāciju noteiktā valstī, tādējādi rezultātā iegūstot vairākus atšķirīgus zāļu aprakstus, it īpaši atšķirīgu informāciju to sadaļās par indikācijām un devām. Tāpēc tika ierosināts veikt pārvērtēšanas procedūru, tādējādi atrisinot radušās informācijas atšķirības starp valstīs apstiprinātajiem zāļu aprakstiem un saskaņojot zāļu aprakstus starp ES dalībvalstīm. Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) norādīja un novērtēja vairākas indikācijas saskaņā ar RAĪ Globālo datu lapām (*GDS*), publicētajiem datiem, zinātnisko literatūru, saistītajiem pētījumiem un pašreizējo klīnisko praksi. Vairākās dalībvalstīs apstiprināto dažādo formu ieguvumu/risku novērtējumu veica, ņemot vērā pašreizējo rezistences ainu tajās dalībvalstīs, kurās zāles ir laistas tirgū. *CHMP* veiktajā ieguvumu/risku novērtējumā netika izskatīta šo zāļu lietošana citos tirgos, kuros var būt atšķirīga rezistences aina.

RAĪ sniedza pamatojumu dažādām zāļu formām, kas grupētas atbilstoši amoksicilīna/klavulānskābes attiecībai, neņemot vērā zāļu stiprumu un formas katrā no šo attiecību grupām. Zāļu apraksta 4.1. un 4.2. iedaļās ierosinātais teksts par zāļu formām ar vienādu amoksicilīna/klavulānskābes attiecību iztirzāts pēc kārtas, sākot no viszemākās (2:1) attiecības līdz visaugstākajai iekšķīgi lietojamajai attiecībai (16:1) un beidzot ar intravenozi lietojamo (IV) 10:1 attiecību. Citās zāļu aprakstā un lietošanas pamācībā minētajās iedaļās ieteiktā informācija ir piemērojama visām formām, neņemot vērā attiecību, izņemot gadījumus, kad tas ir skaidri norādīts. Novērtējuma laikā tika konstatētas vērā ņemamas problēmas, kuras ir jāatrisina reģistrācijas apliecības īpašniekam.

## **2.1 Kritiskais novērtējums**

### **4.1. iedaļa – Terapeitiskās indikācijas**

Procedūras sākumā pirms saskaņošanas dažādu attiecību indikācijas tika sagrupētas šādi:

- zemāko attiecību iekšķīgi lietojamās formas (2:1, 4:1 un 7:1), kas apstiprinātas kopumā tām pašām indikācijām;
- divas intravenozi lietojamās attiecības (5:1 un 10:1), kas apstiprinātas tās pašas kopas indikācijām;

- *Augmentin ES (Extra Strength)* un ilgstošas darbības (SR) tabletes, kas izstrādātas īpašām klīniskām vajadzībām saistībā ar rezistentiem patogēniem. Šo indikāciju kopa atšķiras no zemāko attiecību formu indikācijām;
- forma ar attiecību 8:1 vispārējai lietošanai pacientiem ar veselām nierēm, kas apstiprinātas tikai Francijā un saistītas tikai ar tām raksturīgu indikāciju kopu.

## **TERAPETISKĀS INDIKĀCIJAS, KAS KOPEJAS VAIRĀKĀM AUGMENTIN ATTIECĪBĀM**

### Tonsilīts

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atzina, ka zāles *Augmentin* nav primārās izvēles zāles akūta streptokoku tonsilīta ārstēšanai. Tomēr tās ir ieteicamas kā iespējamā alternatīva to pacientu ārstēšanai, kuriem ir novērota vairākkārtēji atkārtota streptokoku tonsilīta parādīšanās, jo pierādīts, ka zāles *Augmentin* spēj iznīcināt lielu daudzumu streptokoka no aizdegunes. Tāpēc reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka zāles *Augmentin* ir iedarbīgs atkārtota tonsilīta ārstēšanas veids, tā kā tās ir iedarbīgas un plaši izmantotas augšējo elpceļu infekciju ārstēšanai, kā arī tās ir aktīvas pret gram-pozitīvu un gram-negatīvu kokiem un anaerobajām baktērijām. Turklāt klavulānskābe aizsargā amoksicilīnu no aktivizācijas samazināšanās gadījumos, kad infekcijas var būt ar vairākām baktērijām vai kad organismā ir nepatogēnu veidota beta-laktamāze. CHMP atzīmēja, ka tonsilīts/faringīts un sinusīts bez komplikācijām bieži vien ir vīrusu izcelsmes, un, ja tos izraisījušas baktērijas, visizplatītākais patogēns ir *S. pyogenes*, kas ir vienmēr jutīgs pret penicilīnu, tie ir jāārstē ar amoksicilīnu, lietojot to atsevišķi, vai ar penicilīnu. Atkārtota tonsilīta ārstēšana ar *Augmentin* ir balstīta uz pieņēmumu, ka mutes dobuma citu baktēriju beta-laktamāzes izdala beta-laktamāzi vidē, tādējādi inaktivējot neaizsargātos penicilīnus. CHMP piekrita, ka šai indikācijai pieejamie pierādījumi ir nepietiekami, ja vien tie netiek pamatoti ar klīniskajiem datiem un indikācija netiek dzēsta attiecībā uz visām šo zāļu formām.

### Septicēmija

CHMP pieprasīja septicēmijas indikācijas atsaukšanu kopumā, jo septicēmijas perēklis ir jāārstē atbilstoši tā nopietnībai, tādējādi šī indikācija nav pieņemama. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita septicēmijas indikācijas atsaukšanai attiecībā uz visiem zāļu aprakstos minētajiem iekšķīgi un parenterāli lietojamajām zāļu formām.

## **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS, KAS KOPEJAS AUGMENTIN 2:1, 4:1, 7:1 UN 8:1 ATTIECĪBAI (IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI)**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica vienlīdzīgas indikācijas 2:1, 4:1, 7:1 un 8:1 savstarpējai attiecībai, un tās tiek apspriestas kopumā. Atšķirīgo devu lietošanas režīmu ekvivalence ir apstiprināta nejaušinātos klīniskos pētījumos pieaugušajiem ar vairākām sadzīves infekcijām un pediatrijas pacientiem.

### Uroģenitālā trakta infekcijas

CHMP secināja, ka šī vispārīgā indikācija nav akceptējama, jo nedz amoksicilīns/klavulānskābe, nedz amoksicilīns pašlaik nav indicēti *N. gonorrhoea* izraisīto slimību ārstēšanai. Pēc RAĪ atbilžu novērtējuma CHMP piekrita, ka *Augmentin* ir piemērotas zāles norādītajām cistīta un pielonefrīta indikācijām. Lai gan daudzi patogēni, kam liela nozīme uroloģiskajās infekcijās, uzrāda > 10% rezistences koeficientus pret *Augmentin*, šīs zāles tiek uzskatītas par piemērotu alternatīvu, jo šajā indikācijā tā pati problēma attiecas uz visiem pretmikrobu līdzekļiem, tātad līdzekļa izvēle ir atkarīga no pacienta un epidemioloģiskās situācijas. CHMP apstiprināja indikācijas „cistīts” un „pielonefrīts”.

### Vēdera dobuma sepse

Amoksicilīns/klavulānskābe nav ieteicami vēdera dobuma sepses ārstēšanai. Empīriskās antibakteriālās terapijas ietvaros ir jānodrošina plaša spektra aizsardzība gan pret aerobajiem, gan pret anaerobajiem patogēniem. Zālēm *Augmentin* ir atbilstoša FK/FD, kas ļauj prognozēt klīnisko iedarbīgumu pret gram-

pozitīviem un daudziem gram-negatīviem patogēniem, tostarp anaerobajiem patogēniem, turklāt šīs zāles labi nonāk vēderplēvē. Šīs īpašības liecina par to, ka zāles ir atbilstoša antibiotika vēdera dobuma infekciju ārstēšanai. *CHMP* apstiprināja RAĪ datus un pamatojumu, it īpaši vēdera dobuma infekciju polimikrobisko dabu, un nesen veiktais *Augmentin* lietojums kontrolētos pētījumos pamato *Augmentin* lietojumu gan sākotnējai empīriskai IV terapijai, gan ilgstošai terapijai pēc pārejas no IV terapijas uz šo zāļu lietošanu iekšķīgi. Turklāt tas tiek pamatots ar vairākiem vadlīniju dokumentiem, un *CHMP Augmentin* IV formām apstiprināja šādu indikāciju: „*Vēdera dobuma infekcijas*”.

#### Augšējo elpceļu infekcijas

*CHMP* atzīmēja klīniskos pētījumus, kuros tika salīdzināti dažādi amoksicilīna/klavulānskābes devu režīmi atkārtota tonsilīta ārstēšanai, kā arī atzīmēja to, ka vairāku valstu vadlīnijās zāles *Augmentin* vai penicilīns + beta-laktāmu inhibitors kā primārā terapijas metode akūtam vidusauss iekaisumam (AVI), kas parasti ir bakteriāla superinfekcija ar purulentiem vai mikropurulentiem izdalījumiem no vidusauss. Pieaugušajiem AVI ir reti sastopams, bet iesaistītās baktērijas ir tieši tādas kā bērniem, līdz ar to terapeitiskā izvēle neatšķiras. Ieteicamā terapija ir amoksicilīns/klavulānskābe, it īpaši, ja nav pieejami bakterioloģiskie rādītāji. Parasti sākotnēja terapija ar antibiotikām nav ieteicama infekcijām, kas nav saistītas ar akūtu vidusauss iekaisumu. Kopumā indikācija ir pietiekami pamatota, un *CHMP* secināja, ka indikācija ir jāattiecina tikai uz „*akūtu vidusauss iekaisumu*”.

#### Apakšējo elpceļu infekcijas un akūts bronhīts

Saskaņā ar vadlīnijām ārstēšana ar antibiotikām ir jāveic pacientiem, kuriem konstatēta apakšējo elpceļu infekcija (AEI) šādās situācijās: iespējama vai skaidri noteikta pneimonija (plaušu karsonis), atsevišķi hroniskās obstruktīvās plaušu slimības saasināšanās gadījumi, pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem un kam ir drudzis, sirds mazspēja, cukurslimība un smagi neiroloģiskie traucējumi. Šīs indikācijas ir apstiprinātas visās ES valstīs, un zāles *Augmentin* ir apstiprinātas kā iedarbīgs ārstēšanas veids vairāku valstu vadlīnijās. Attiecībā uz akūtu bronhītu bērniem vadlīnijās ir norādīts, ka parasti pacientam ar apakšējo elpceļu infekciju bez komplikācijām primārajā aprūpē, ja nav pamata aizdomām par pneimoniju, ārstēšana ar antibiotikām nav uzrādījusi lielāku ieguvumu par placebo. *Cochrane* pārskatā tika secināts, ka ārstēšana ar antibiotikām pacientiem ar akūtu bronhītu bija ar pieticīgu ieguvumu, neatsverot ārstēšanas blakusparādības. *CHMP* uzskatīja, ka vairumam no akūtajiem bronhītiem ir vīrusu etioloģija, un sistemātiska nepieciešamība pēc ārstēšanas ar antibiotikām ir apšaubāma. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita atsaukt akūta bronhīta indikāciju, jo indikācijai piemērotāks ir formulējums „*Hroniska bronhīta akūta saasināšanās (atbilstoši diagnosticēta)*”.

#### Ādas un mīksto audu infekcijas

*CHMP* atzīmēja, ka amoksicilīns/klavulānskābe ir novērtēti attiecībā uz ādas un mīksto audu infekcijām bez komplikācijām, tostarp tādiem gadījumiem kā brūču infekciju, abscesu, celulītu, furunkulozi un impetigo. Ir veikti dažādi salīdzinošie un pētījumi bez salīdzināšanas par ādas un mīksto audu infekcijām pieaugušajiem un bērniem. Attiecībā uz celulītu *CHMP* uzskatīja, ka terapijai, kad tiek ārstēta roze vai celulīts, ir jāietver antibiotika, kas ir aktīva pret streptokokiem, tāpēc uzskatīja, ka amoksicilīns/klavulānskābe var būt alternatīva terapija ādas un mīksto audu infekcijām bez komplikācijām. Dzīvnieku kodumu gadījumā tas, vai antibiotikas tiek lietotas iekšķīgi vai parenterāli, ir atkarīgs no brūces dziļuma un smaguma, kā arī laika, kas pagājis kopš koduma. *CHMP* atzīst, ka amoksicilīns/klavulānskābe tiek plaši izmantoti kā primārās terapijas metode dzīvnieku kodumu ārstēšanai, tāpēc *CHMP* pieņēma šādu formulējumu: „*Ādas un mīksto audu infekcijas, it īpaši celulīts, dzīvnieku kodumi un smags zobu abscess ar izplatošos celulītu*”.

#### Kaulu un locītavu infekcijas

Kaulu infekcijas ir diagnostiska un terapeitiska problēma, jo kaulu/locītavu infekcijas sākšanos ietekmē daudzi eksogēni un endogēni faktori. Reģistrācijas apliecības īpašnieks neiesniedza datus, kas pamatotu šo indikāciju, bet ieteica mainīt šo indikāciju uz osteomielītu, iesniedzot apjomīgu pamatojumu kopā ar apsvērumiem par FK/FD. Tika iesniegti dati par vairākiem simptomiem pacientu un klīnisko datu

kopsavilkums, kas pamatoja osteomielīta ārstēšanu. Datus par nekaitīgumu ir norādīts, ka salīdzinājumā ar īslaicīgiem terapeitiskajiem kursiem ilgstoša zāļu lietošana nepalielina blakusparādību sastopamību un smagumu. Nav vienprātības par atbilstošas ārstēšanas ilgumu, jo jāņem vērā arī citi faktori, piemēram, infekcijas apjoms, patogēna veids, klīniskā reakcija un pamata riska faktoru klātbūtne, bet pašreiz pieejamajos zāļu aprakstos ir atrunāts tikai tas, ka rūpīgi jāuzrauga pacienti, kuriem tiek veikta terapija, kas ilgāka par 14 dienām. Reģistrācijas apliecības īpašnieks secināja, ka *Augmentin* terapijai osteomielīta ārstēšanai sākotnēji ir jābūt parenterālai, kam seko pāreja uz zāļu iekšķīgu lietošanu. Zāles *Augmentin* tiek uzskatītas par piemērotām osteomielīta ārstēšanai, jo tām ir atbilstošas FK/FD īpašības, tās nodrošina iedarbīgumu pret *MSSA*, gram-negatīvajiem (jutīgie izolāti), kā arī iedarbīgums pret anaerobajām baktērijām vairāku baktēriju izraisītu infekciju gadījumā. IV un iekšķīgi lietojamās formas atvieglo pāreju jeb secīgo terapiju no sākotnējās intravenozās terapijas uz tai sekojošo ārstēšanu, kad zāles tiek lietotas iekšķīgi. *CHMP* apstiprināja argumentus un piekrita, ka zāles *Augmentin* ir piemērotas šai indikācijai. *CHMP* pieņēma šādu indikācijas formulējumu:

*„Kaulu un locītavu infekcijas, it īpaši osteomielīts”.*

Apspriešanas laikā uzsvars tika likts arī uz ārstēšanas ilgumu, un *CHMP* piekrita izmainīt zāļu apraksta 4.2. iedaļu. *CHMP* pieņēma šādu formulējumu:

*„Terapijas ilgums ir jānosaka pēc pacienta reakcijas. Dažām infekcijām (piem., osteomielīts) ir nepieciešams ilgāks ārstēšanas laiks. Ārstēšana nedrīkst būt ilgāka par 14 dienām bez uzraudzības. Skatīt arī 4.4. iedaļu, kurā norādīta informācija par pagarinātu terapijas kursu”.*

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS AUGMENTIN 2:1 SAVSTARPĒJAI ATTIECĪBAI (IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI)**

Daudzās valstīs 2:1 attiecība ir kļuvusi par pietiekami pamatotu devu režīmu un ir bijusi par tematu daudziem klīniskajiem pētījumiem, no kuriem daudzus ir veikušas neatkarīgas pētnieku grupas un atsevišķi pētnieki. Galvenokārt dati ir ņemti no plašajām zinātniskajām publikācijām, un tie ietver salīdzinošos datus ar citām antibakteriālām vielām to infekciju ārstēšanas pētījumos, kurām indicētas zāles *Augmentin*. RAĪ iesniedza pārskatu par pašreiz apstiprinātām indikācijām un aplūkoja katru indikāciju grupu, atsaucoties uz klīnisko attīstību, pētījumiem un vadlīnijām. Nozīmīgākās indikācijas, kas aplūkotas *Augmentin* 2:1 attiecībai, bija uroģenitālā trakta infekcijas, elpceļu infekcijas un ādas un mīksto audu infekcijas. RAĪ arī minēja 2:1 attiecības FK/FD, norādot, ka laiks, kamēr koncentrācija plazmā ir virs minimālās ierobežojošās koncentrācijas ( $T > MIC$ ) ir iedarbīguma noteicošais faktors beta-laktāmu antibakteriālajām vielām.

*CHMP* izskatīja 2:1 attiecības indikācijas, ņemot vērā izraisītāja pieaugošo rezistences spektru un pārāk mazas devas lietošanas risku, iedarbojoties uz baktērijām ar augstāku *MIC* vērtību un pieaugošu rezistenci. Eiropas Savienības dalībvalstīs lielā mērā atšķiras pret penicilīnu nejutīgu celmu attīstības modelis un esošās rezistences rādītāji laika gaitā izmainījušies. Turklāt ir jāņem vērā arī pret penicilīnu vidēji jutīgu celmu skaits, tādējādi radot nepieciešamību pēc augstām amoksicilīna koncentrācijām. Turpretī dažās valstīs pret penicilīnu rezistentu *Streptococcus pneumoniae* pārstāvju līmenis laika gaitā nav mainījies, lai gan sadzīves elpceļu infekcijas un bakterēmiju *S. pneumoniae* rezistences tendences neliecināja par neuzņēmības palielināšanos ilgtermiņā. Tas liecina, ka piemērotas ir amoksicilīna mazākas devas, kas tiek lietotas dažos pašreiz apstiprinātos režīmos. RAĪ secināja, ka FK/FD dati pamato ilgstošu 2:1 iekšķīgi lietojamās formas izmantošanu un ka tā joprojām ir aktīva pret daudziem patogēniem.

Iesakot vairākas saskaņotās indikācijas, kas ārstējamas ar 2:1 un 4:1 attiecībām, RAĪ ir ņēmis vērā klīniskos datus,  $T > MIC$  vērtības, vietējās un valstu vadlīnijas un publikācijas referatīvajos žurnālos. Tā kā ir pieejamas dažādas savstarpējās attiecības, zāļu izrakstītājam ir iespēja izvēlēties starp tām atbilstoši infekcijai, kas jāārstē, atkarībā no infekcijas veida, attiecīgajiem pacienta rādītājiem, kā arī iespējamo

patogēnu vietējo vai reģionālo jutību Laiks, kamēr koncentrācija plazmā ir virs minimālās ierobežojošās koncentrācijas ( $T > MIC$ ) ir viens no beta-laktāmu antibakteriālajos līdzekļu iedarbīguma noteicošajiem faktoriem. Tas ir parādīts *in-vitro* pētījumos, *in-vivo* vairākiem dzīvnieku modeļiem un ir apstiprināts ar vairākiem klīnisko pētījumu datiem. Vairākās dalībvalstīs *S. pneumoniae* rezistence pret amoksicilīnu pašlaik ir zema, vairākumā gadījumu *MIC* vērtība ir  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ . Izvērtējot FK/FD, var prognozēt, ka 2:1 *Augmentin* iekšķīgi lietojamā forma (250/125 mg) trīs reizes dienā sasniegs maksimālo spēju iznīcināt *S. pneumoniae* celmus ar amoksicilīnu vai amoksicilīnu/klavulānskābi, kam *MIC* ir  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ , turpretim 4:1 attiecības (500/125mg) lietošana trīs reizes dienā būs iedarbīga pret celmiem ar  $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$ . Tādējādi publicētie amoksicilīna FK/FD dati pamato ilgstošu iedarbīgumu pret daudziem patogēniem ar *Augmentin* iekšķīgi lietojamām formām attiecīgi 250/125 mg (2:1) lietojot trīs reizes dienā un 500/125 mg (4:1) lietojot trīs reizes dienā.

Turklāt, lai atjaunotu šo izolātu uzņēmību pret amoksicilīnu, ir nepieciešama tikai neliela klavulānskābes koncentrācija (0,12 mg/L). Klavulānskābes standarta deva (125 mg) 2:1 un 4:1 formām ir tāda pati kā citām iekšķīgi lietojamām *Augmentin* formām, šī koncentrācija ir pietiekama, lai kavētu mērķa beta-laktamāzes. Tādējādi klavulānskābes dienas deva ir atkarīga no zāļu lietošanas biežuma un nevis no to formas. RAĪ secināja, ka visi pieejamie zinātniskie pierādījumi, klīniskie dati,  $T > MIC$  vērtības, vadlīnijas un publikācijas liecina, ka *Augmentin* 2:1 un 4:1 attiecības ir iedarbīgas uz plašu indikāciju klāstu, un nodrošina atbilstošu klīnisko aizsardzību pret galvenajiem patogēniem, kas ir saistīti ar šīm infekcijām. Tā kā 2:1 savstarpējā attiecība ir pieejama, tiek nodrošināts, ka medicīniskajām personām ir iespēja izvēlēties vērtīgu plaša spektra antibiotiku, kas ir piemērota dažādu bakteriālo infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem, it īpaši apvidos ar zemiem rezistences līmeņiem, kad mērķa organismi vēl ir uzņēmīgi pret šo attiecību. Līdzīgi arī 4:1 attiecība ir pietiekami pamatots režīms, kas nodrošina vērtīgu ārstēšanas iespēju vieglām vai vidēji smagām infekcijām, kā arī smagākām infekcijām apvidos, kur bakteriālā rezistence nav tik nozīmīga.

*CHMP* uzskatīja, ka zināmo klavulānskābes nevēlamo blakusiedarbību un šī beta-laktamāzes inhibitora FK/FD profila dēļ 125 mg devu, kas lietojama trīs reizes dienā, nedrīkst pārsniegt. Tādējādi maksimālā amoksicilīna dienas deva, kas tiek nodrošināta ar 2:1 attiecību, ir 750 mg. Saskaņā ar datiem šī dienas deva ir piemērota tikai patogēniem ar  $MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ , t.i., patogēniem, kuriem laiks, kamēr koncentrācija plazmā pārsniedz *MIC*, ir  $\geq 40\%$ . Tādējādi 2:1 attiecība ir piemērota apvidos, kur dotajā brīdī nav novērojamas lielas problēmas ar pneimokokiem, kas nav uzņēmīgi pret penicilīnu. *CHMP* izteica bažas par turpmāko decentralizēto (*DCP*) un savstarpējās atzīšanas (*MRP*) procedūru iespēju, kuru ietvaros dalībvalstīm, kurās nav pieejama 2:1 attiecība un kurām ir problēmas ar pret penicilīnu neuzņēmīgiem pneimokokiem, var tik lūgts to apstiprināt. Lai novērstu šādu situāciju, *CHMP* norādīja, ka:

*Ne visas iespējamās Augmentin formas ir piemērotas lietošanai ES valstīs. Formu izvēle, kas tiek lietotas jebkurā no ES dalībvalstīm, ir jāpielāgo noteiktu bacterialās rezistences veidu izplatībai, kas ir ļoti atšķirīga dažādās ES valstīs un kas nenovēršami mainīsies laika gaitā. Tādēļ visi turpmākie Augmentin reģistrācijas apliecības pieteikumi ir jāpamato ar diskusiju par noteikto formu piemērotību atsevišķās ieinteresētajās dalībvalstīs. It īpaši ir jāapspriež pret penicilīnu nejutīgo pneimokoku izplatība ieinteresētajās dalībvalstīs un amoksicilīna devas piemērotība, kuru nodrošina paredzētās formas pret šiem organismiem. Piemēram, 250/125 mg tabletes nav piemērotas izmantošanai nevienā no ES dalībvalstīm, kurās ir sastopamas pret penicilīnu neuzņēmīgas vai pret penicilīnu rezistentas Streptococcus pneumoniae baktērijas. Tas izskaidrojams ar to, ka amoksicilīna dienas deva, ko nodrošina šī forma (750 mg), ir nepietiekama pret šīm baktērijām. Turklāt nav ieteicams palielināt amoksicilīna dienas devu, dubultojot 250/125 mg tablešu skaitu, kas tiek lietotas katru dienu, jo rezultātā tiks lietota nevajadzīgi liela klavulānskābes deva. Tādēļ ir jāizvēlas alternatīva Augmentin forma”.*

*CHMP* turklāt izvērtēja iztirzājumu par indikācijām, kas kopējas 2:1, 4:1, 7:1 un 8:1 attiecībām, un *CHMP* apstiprināja un pieņēma šādu saskaņotu formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

- *akūts bakteriāls sinusīts (atbilstoši diagnosticēts);*
- *cistīts;*
- *pielonefrīts;*
- *celulīts;*
- *dzīvnieku kodumi;*
- *smags zobu abscess ar izplatošos celulītu.*

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS AUGMENTIN 4:1 ATTIECĪBAI (IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI)**

Līdz šim 4:1 attiecība ir plaši apstiprināta Eiropā, un 1984. gadā pieņemtais devas lietošanas trīs reizes dienā apstiprinājums tika pamatots ar klīniskiem pētījumiem pediatrijas un pieaugušajiem pacientiem. RAĪ minēja pašreiz apstiprinātās indikācijas un īpaši raksturoja indikācijas saistībā ar uroģenitālo traktu, vēdera dobuma infekcijām, elpceļu infekcijām un ādas un mīksto audu infekcijām (SSTI), atsaucoties uz vairākiem klīniskajiem pētījumiem un vadlīnijām, kurās ieteikta 4:1 attiecības lietošana. RAĪ secināja, ka ārstēšana ar *Augmentin* 4:1 ir pamatota pieprasītajām indikācijām, nodrošinot pacientiem un zāļu izrakstītājiem vērtīgu iespēju ārstēt vieglas vai vidēji smagas infekcijas, kā arī smagākas infekcijas gadījumos, kad bakteriālā rezistence nav tik nozīmīga. RAĪ raksturoja argumentus, kas izteikti attiecībā uz 2:1 attiecību, uzskatot, ka 4:1 attiecības iekšķīgi lietojamās formas ir aktīvas pret daudziem patogēniem, un ka to lietošana ir pamatota.

CHMP piekrita galvenajam RAĪ pieņemtajam secinājumam, tomēr jaunajos pētījumos, kuros tika salīdzināts 4:1 un 8:1 attiecību iedarbīgums, konstatēts izteikti zemāks 4:1 attiecības iedarbīgums, ja izraisītāji ir baktērijas ar augstākām MIC vērtībām. Attiecībā uz indikācijām, par kurām veikta apspriešanās saistībā ar 2:1 attiecību, vienīgā atšķirība ir palielinātās amoksicilīna devas 0,5 g lietošana trīs reizes dienā (pieaugušajiem). Šis amoksicilīna devas palielinājums skaidri padara šo attiecību par piemērotāku nekā 2:1 attiecība, un šī attiecība var būt apstiprināta noteiktām indikācijām vismaz dažos apvidos. Vislielākā problēma ir milzīgās reģionālās un pat vietējās atšķirības Eiropā un valstu teritoriju ietvaros. RAĪ iesniedza vispārēju iztīrījumu par *Augmentin* 2:1 un 4:1 lietošanas pamatojumu. CHMP iztīrāja 4:1 attiecību, norādot, ka maksimālā amoksicilīna dienas deva, kas tiek nodrošināta, ir 1500 mg. Saskaņā ar RAĪ iesniegtajiem datiem šī dienas deva ir piemērota tikai patogēniem ar  $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ , t.i., tikai šiem patogēniem nepieciešamais laiks virs MIC ir  $\geq 40\%$ . Tādējādi 4:1 attiecība tiek uzskatīta par neefektīvu pret *S. Pneumoniae*, kas ir rezistenta pret penicilīnu.

Turklāt CHMP izvērtēja iztīrījumu par indikācijām, kas kopējas 2:1, 4:1, 7:1 un 8:1 attiecībām, un CHMP apstiprināja un pieņēma šādu saskaņotu formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

- *akūts bakteriāls sinusīts (atbilstoši diagnosticēts);*
- *akūts vidusauss iekaisums;*
- *hroniska bronhīta akūta saasināšanās (atbilstoši diagnosticēta);*
- *sadzīves pneimonija;*
- *cistīts;*
- *pielonefrīts;*
- *ādas un mīksto audu infekcijas, it īpaši celulīts, dzīvnieku kodumi, smags zobu abscess ar izplatošos celulītu;*
- *kaulu un locītavu infekcijas, it īpaši osteomielīts.*

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS AUGMENTIN 7:1 ATTIECĪBAI (IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI)**

7:1 attiecība tika izstrādāta devas lietošanai divas reizes dienā, lai uzlabotu ērtu zāļu lietošanu un tādējādi arī atbilstību oriģinālajiem zemas attiecības trīs reizes dienā režīmiem sakarā ar neērto dienas vidus devas lietošanu kā arī tāpēc, ka devu lietošana divas reizes dienā ir kļuvusi par biežāk lietotu standarta režīmu

nekā devu lietošana trīs reizes dienā. Šo attiecību apstiprināja 20. gs. 90-tajos gados. Gan pieaugušajiem, gan bērniem lietojamajai suspensijai klavulānskābes standarta deva paliek nemainīga, bet tagad tā tiek lietota divas, nevis trīs reizes dienā. Ar to pietiek, lai aizsargātu amoksicilīnu no beta-laktamāzes iedarbības. RAĪ uzskaitīja pašlaik apstiprinātās indikācijas, īpaši iztīrējot zāļu lietošanu ādas un mīksto audu infekcijām, atkārtotam tonsilītam, vidusauss iekaisumam, sinusītam, apakšējo elpceļu infekcijām un urīnceļu infekcijām, kā arī augšējo elpceļu infekcijām un uroģenitālā trakta infekcijām, un aplūkoja FK/FD, norādot uz divas reizes dienā un trīs reizes dienā lietojamo sastāvu bakterioloģisko ekvivalenci. RAĪ uzskatīja 7:1 attiecību par pietiekami pamatotu klīniskajā praksē un uzskaitīja vadlīnijas, kurās ieteikta *Augmentin* lietošana, tādējādi secinot, ka 7:1 attiecības pieejamība nodrošina ārstiem iespēju izvēlēties vērtīgu plaša spektra antibiotiku, kas ir piemērota dažādu bakteriālo infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem. Indikācijas ir pamatotas ar klīniskajiem datiem,  $T > MIC$  vērtībām un publikācijām referatīvajos žurnālos.

Kā arī *CHMP* izskatīja iztīrājumu par indikācijām, kas kopējas 2:1, 4:1, 7:1 un 8:1 attiecībām, un apstiprināja un pieņēma šādu saskaņotu formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

- akūts bakteriāls sinusīts (atbilstoši diagnosticēts);
- akūts vidusauss iekaisums;
- hroniska bronhīta akūta saasināšanās (atbilstoši diagnosticēta);
- sadzīves pneimonija;
- cistīts;
- pielonefrīts;
- ādas un mīksto audu infekcijas, it īpaši celulīts, dzīvnieku kodumi, smags zobu abscess ar izplatošos celulītu;
- kaulu un locītavu infekcijas, it īpaši osteomielīts.

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJA AUGMENTIN 8:1 SAVSTARPĒJAI ATTIECĪBAI (IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI)**

1990. gadā tika licencēta 8:1 *Augmentin* attiecība, kas tika izstrādāta kā atbilde uz bažām par rezistentu *S. pneumoniae* celmu pieaugošo izplatību Francijā, īpaši maziem bērniem ar akūtu vidusauss iekaisumu. Tajā laikā *Augmentin* 4:1 attiecība tika plaši izmantota bērnu infekciju ārstēšanai. Amoksicilīna zemākā deva 4:1 attiecības sastāvā tika uzskatīta par nepietiekamu, lai sasniegtu tādu amoksicilīna *MIC* līmeni, kas nepieciešams, lai iznīcinātu *S. pneumoniae* celmus ar samazinātu uzņēmību pret penicilīnu. RAĪ uzskaitīja pašlaik apstiprinātās indikācijas un izvērtēja ar pieaugušiem un pediatrijas pacientiem veiktu klīnisko pētījumu datus, veicot vidusauss iekaisuma un urīnceļu infekciju ārstēšanu, kuri liecina par 8:1 pieaugušo režīma un 8:1 bērnu režīma bioekvivalenci un 8:1 attiecības lietošanas divas reizes dienā iedarbīgumu uz pieaugušajiem, tāpēc šis režīms tagad ir atzīts Francijā elpceļu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem, tostarp sadzīves pneimonijai, hroniska bronhīta akūtai saasinājumam, akūtam bronhītam, akūtam vidusauss iekaisumam un sinusītam. Turklāt RAĪ norādīja uz vairākiem publicētiem pētījumiem un iztīrāja citas indikācijas, piemēram, ādas un mīksto audu infekcijas (*SSTI*), kaulu un locītavu infekcijas, vēdera dobuma infekciju, iegurņa iekaisuma slimību, urīnceļu infekcijas un zobu infekcijas. Nobeigumā RAĪ raksturoja 8:1 attiecības FK/FD, norādot, ka stabila stāvokļa vidējās  $T > MIC$  vērtības ļauj prognozēt, ka, ja šo sastāvu lieto trīs reizes dienā, var panākt maksimālu tādu *S. pneumoniae* celmu, kuriem amoksicilīna vai amoksicilīna/klavulānskābes *MIC* ir  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ , iznīcināšanu, turklāt šim sastāvam piemīt noteikts iedarbīgums pret celmiem ar *MIC*  $4 \mu\text{g/mL}$  Smagākām infekcijām un patogēniem ar augstāku *MIC* 8:1 attiecība ir iedarbīga pret daudziem mērķa patogēniem. RAĪ secināja, ka 8:1 attiecība būtu piemērotāka nekā 4:1 attiecība, lai noteiktu infekciju ārstēšanai, un *in vivo* rezultāti pamato FK/FD prognozi, ka *Augmentin* 8:1 būs iedarbīga pret infekcijām, kuras izraisa *S. pneumoniae* ar augstu amoksicilīna *MIC* (2-4  $\mu\text{g/mL}$ ).



CHMP secināja, ka iedarbīguma un nekaitīguma ziņā 8:1 attiecība ir pielīdzināma 7:1 attiecībai. Turklāt CHMP izvērtēja iztirzājumu par indikācijām, kas kopējas 2:1, 4:1, 7:1 un 8:1 attiecībām, apstiprināja un pieņēma šādu saskaņoto formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

- akūts bakteriāls sinusīts (atbilstoši diagnosticēts);
- akūts vidusauss iekaisums;
- hroniska bronhīta akūta saasināšanās (atbilstoši diagnosticēta);
- sadzīves pneimonija;
- cistīts;
- pielonefrīts;
- ādas un mīksto audu infekcijas, it īpaši celulīts, dzīvnieku kodumi, smags zobu abscess ar izplatošos celulītu;
- kaulu un locītavu infekcijas, it īpaši osteomielīts.

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS AUGMENTIN 14:1 ATTIECĪBAI (IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI - ES)**

Bērniem lietojamā suspensija *Augmentin ES (extra strength* – īpaša stipruma) tika izstrādāta, izmantojot klīniskos pētījumus par akūtu vidusauss iekaisumu un FK/FD datus no dzīvnieku modeļiem, lai nodrošinātu pret penicilīnu rezistentu *S. Pneumoniae* celmu, kuriem penicilīna MIC sasniedz un ir vienāda ar 4µg/mL, efektīvāku iznīcināšanu. Šī attiecība bija atbilstoša medicīniskajām vajadzībām, kas norādītas ārstēšanas vadlīnijās, kurās ir ieteiktas paaugstinātas amoksicilīna devas elpceļu infekciju ārstēšanai, it īpaši apvidos ar rezistentu celmu, īpaši pret penicilīnu rezistentu *S. pneumoniae* celmu lielu izplatību. RAĪ minēja pašreiz apstiprinātās indikācijas un iztirzāja elpceļu infekcijas, akūtu vidusauss iekaisumu, sadzīves pneimoniju, tonsilofaringītu un sinusītu, ādas un mīksto audu infekcijas un urīnceļu infekcijas. RAĪ piekrita atsaukt indikāciju saistībā ar ādas un mīksto audu infekciju un tonsilofaringītu, kā arī sākotnēji ieteikto indikāciju saistībā ar urīnceļu infekciju.

*Augmentin ES (14:1)* izstrāde tika pamatota ar FK/FD datiem, kā arī klīniskā iedarbīguma un nekaitīguma pētījumiem, lietojot palielinātu amoksicilīna devu divas reizes dienā, vienlaikus saglabājot to pašu klavulānskābes devu, kas ir *Augmentin 7:1* attiecības sastāvā. RAĪ izskatīja indikācijas, kas pamatotas ar klīniskiem, FK/FD datiem un publikācijām, tādējādi atbilstošas šai attiecībai. CHMP atzīmēja, ka zāles *Augmentin ES* tika pētītas lietošanai bērniem ar pastāvīgu vai atkārtotu akūtu vidusauss iekaisumu, kad pastāv beta-laktamāzes ražojošu celmu vai pret penicilīnu mazāk uzņēmīgu *S. pneumonia* iesaistīšanās riska faktori. Šādu pret zālēm rezistentu patogēnu dēļ, šāds sastāvs ar lielu devu varētu būt pieņemams sadzīves pneimonijas ārstēšanai. Tomēr sakarā ar to, ka pamatojuma dokumentācija tika iesniegta tikai par akūta vidusauss iekaisuma un sadzīves pneimonijas indikācijām, pārējās indikācijas ir jādzēš. RAĪ apstiprināja, ka III fāzes programmā tika pētīts tikai vidusauss iekaisums, bet citas indikācijas, tostarp sadzīves pneimonija, akūts bakteriālais sinusīts un ādas un mīksto audu infekcija, tika novērtētas, balstoties uz FK/FD principiem, jo vidusauss iekaisumu pētījumu rezultāti liecināja, ka FK/FD ļauj prognozēt klīniskos rezultātus. RAĪ iesniedza plašu pamatojumu, lai saglabātu indikāciju saistībā ar akūtu bakteriālo sinusītu.

CHMP secināja, ka iedarbīguma datu trūkuma dēļ akūta vidusauss iekaisuma ārstēšanas iedarbīguma attiecināšana uz akūto bakteriālo sinusītu nav pamatota. Attiecībā uz sadzīves pneimoniju 14:1 attiecība tiek uzskatīta par piemērotu pret penicilīnu rezistentu *S. pneumoniae* celmu iznīcināšanai. Lai gan nav pieejami klīniskie dati par iedarbīgumu sadzīves pneimonijas ārstēšanā bērniem, ir iespējams to novērtēt, ņemot vērā rezultātus ar pieaugušiem pacientiem. Tika arī apsvērta tas, ka *Augmentin* lietošana ir jāierobežo ar tām indikācijām, kurām ir nepieciešamas abas zāļu sastāvā esošās vielas. Tā kā zāles *Augmentin ES* pētīja, tās lietojot pret *S. pneumoniae*, kas rezistentas pret penicilīnu, tika saglabāts norādījums zāļu izrakstītājiem, ka šī attiecība ir piemērota tādu infekciju ārstēšanai, kuras ir izraisījuši vai

ir aizdomas, ka to ir izraisījuši pret penicilīnu rezistenti *S. pneumoniae* celmi. Rezultātā CHMP apstiprināja un pieņēma šādu saskaņoto formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

„Zāles *Augmentin* ir indicētas šādu infekciju ārstēšanai bērniem, kuri ir vismaz 3 mēnešus veci, kuri sver mazāk par 40 kg un kuriem infekciju ir izraisījuši vai tiek uzskatīts, ka ir izraisījuši pret penicilīnu rezistentie *S. pneumoniae* celmi (skatīt 4.2, 4.4 un 5.1 iedaļas):

- akūts vidusauss iekaisums;
- sadzīves pneimonija.

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS AUGMENTIN 16:1 ATTIECĪBAI (IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI – SR (ILGSTOŠAS DARBĪBAS))**

Sākot izmantot *Augmentin* divas reizes un trīs reizes lietošanas režīmus, elpceļu patogēnu rezistence pret penicilīnu ir ievērojami palielinājusies. Tādēļ daudzās vadlīnijās par indikācijām, piemēram, sadzīves pneimonija un *ABRS*, ir ieteikts lietot lielākas amoksicilīna devas, lai nodrošinātu rezistentu patogēnu izraisīto infekciju likvidācijas turpinājumu un turpmākas izplatīšanās samazinājumu. Tādēļ zāles *Augmentin SR* (ilgstošas darbības) tika izstrādātas, lai apmierinātu jaunās medicīniskās vajadzības. *Augmentin SR* ir farmakokinētiski uzlabots sastāvs, kas izstrādāts, lai palielinātu FK/FD un nodrošinātu iedarbīgāku terapijas metodi pret patogēniem ar samazinātu uzņēmīgumu pret amoksicilīnu un penicilīnu, it īpaši *S. pneumoniae*. Tabletes saturā ir viens tūlītējas darbības amoksicilīna trihidrāta (562,5 mg) un klavulānskābes (6,25 mg) slānis un viens ilgstošas darbības nātrija amoksicilīna (437,5 mg) slānis. Klavulānskābes sastāvdaļu FK ir tāda pati kā tradicionāli lietotajam *Augmentin* sastāvam. RAĪ iztirzāja pašreiz apstiprinātas indikācijas zālēm *Augmentin SR* un sīkāk raksturoja vairākas indikācijas, kā arī FK/FD, norādot, ka *in vivo* dati pamato *Augmentin SR* iedarbīgumu pret infekcijām, kuras izraisa *S. pneumoniae* ar augstām amoksicilīna MIC (4–8 µg/mL). RAĪ uzskatīja, ka III fāzes rezultāti apstiprina *Augmentin SR* paredzēto iedarbīgumu klīniskos gadījumos un atsaucās uz vairākām vadlīnijām, kurās pamatotas zāles *Augmentin SR* klīniskajā praksē.

CHMP atzīmēja, ka FK/FD principi tika piemēroti šīs attiecības izstrādei, bet klīniskajā datubāzē netika veikta īpaša FK/FD analīze. RAĪ atbildēja, ka *Augmentin SR* tika izstrādāta, lai nodrošinātu neizpildītās medicīniskās vajadzības (pret penicilīnu rezistentu *S. pneumoniae* iznīcināšana ar penicilīna MIC  $\geq 2$  µg/ml elpceļu infekcijai), un ka klīniskās attīstības programmā iekļauti FK pētījumi, lai novērtētu uzlabotās FD īpašības. Pārskatītie dati apliecina SR sastāva klīniskās priekšrocības, radot zinātnisko pamatojumu *Augmentin SR* esošo valstīs izsniegto licenču reģistrācijai. RAĪ iesniedza novērtēto pamatpētījumu kopsavilkumu un papildu pamatojumus un datus, lai pamatotu indikācijas saistībā ar sadzīves pneimoniju, akūto bakteriālo sinusītu un hroniska bronhīta akūtu saasinājumu. RAĪ secināja, ka empīriski lietotās zāles *Augmentin SR* uzrāda bakterioloģisko un klīnisko iedarbīgumu pret jutīgajiem un rezistentajiem galvenajiem elpceļu patogēniem. Ir pierādīts, ka zāles ir ārkārtīgi noderīgas apvidos ar lielu pret amoksicilīnu vai vairākām zālēm rezistentu *S. pneumoniae* izplatību un atsevišķiem pacientiem (t.i., pacientiem ar tiem *S. pneumoniae* izolātiem, kuriem amoksicilīna +/-klavulānskābes MIC sasniedz un ir vienāda ar 4 µg/mL).

CHMP apstiprināja zinātnisko pamatojumu un teorētiskos FK/FD apsvērumus šī sastāva izstrādei un to, ka šīs zāles ir paredzētas vienīgi pret penicilīnu rezistentu *S. pneumoniae* celmu izraisītu infekciju ārstēšanai. Indikācija saistībā ar sadzīves pneimoniju ir pamatota, bet ir nepieciešama apspriešana par indikācijām saistībā ar akūto bakteriālo sinusītu un hroniska bronhīta akūtu saasinājumu. Tika atzīmēts, ka 16:1 attiecības ieteicamā deva ir dienas deva 4 mg amoksicilīna un 250 mg klavulānskābes, radot tādu seruma koncentrāciju, kas ir iedarbīga pat pret penicilīnu rezistentu *S. pneumoniae*. Tādējādi 16:1 attiecībai ir jābūt iedarbīgai visām indikācijām, kurām ir iedarbīgi visi pārējie sastāvi. Tomēr, tā kā klīniskie pētījumu dati galvenokārt ir ierobežoti ar datiem par pacientiem ar sadzīves pneimoniju un blakusslimībām, CHMP ierobežoja indikāciju ar sadzīves pneimoniju. Turklāt *Augmentin* lietošana ir jāierobežo attiecībā uz tām

indikācijām, kurām ir nepieciešamas abas zāļu sastāvā esošās vielas. Tā kā zāles *Augmentin SR* tika izstrādātas, klīniski pārbaudītas un apstiprinātas lietošanai pret *S. Pneumoniae* ar rezistenci pret penicilīnu, tika saglabāts norādījums zāļu izrakstītājiem, ka šie sastāvi ir piemēroti tādu infekciju ārstēšanai, kuras ir izraisījuši vai ir aizdomas, ka to ir izraisījuši pret penicilīnu rezistenti *S. pneumoniae* celmi. Rezultātā *CHMP* apstiprināja un pieņēma šādu saskaņoto formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

*„Zāles Augmentin ir indicētas sadzīves pneimonijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem, kas ir vismaz 16 gadus veci, kuriem infekciju ir izraisījuši vai tiek uzskatīts, ka ir izraisījuši pret penicilīnu rezistenti S. pneumoniae celmi (skatīt 5.1. iedaļu).*

*Jāievēro oficiālais vadlīniju dokuments par atbilstošu antibakteriālo vielu lietošanu”.*

### **TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS AUGMENTIN 5:1 UN 10:1 ATTIECĪBU INTRAVENOZAI LIETOŠANAI**

Intravenozi lietojamās zāles *Augmentin* ir indicētas tādu infekciju ārstēšanai, kurām tiek uzskatīts par nepieciešamību veikt parenterālu terapiju infekcijas smaguma dēļ vai gadījumā, ja pacientam nav pieņemama terapija, zāles lietojot iekšķīgi. Ir izstrādāti divi intravenozi lietojami sastāvi ar attiecību: 5:1 un 10:1. Šīs divas attiecības nodrošina amoksicilīna devas pielāgošanas iespēju, vienlaicīgi nodrošinot atbilstošu klavulānskābes devu. RAĪ iesniedza nekaitīguma un efektivitātes datus no salīdzinošiem klīniskiem pētījumiem un no klīniskiem pētījumiem bez salīdzināšanas, kā arī uzskaitīja pētītās indikācijas. Pētījumi liecināja, ka 1,2 g (1000/200 mg; 5:1 attiecība) deva, kas lietojama trīs reizes dienā, ir piemērota ārstēšanai un ka daudzos gadījumos pēc IV ārstēšanas sekoja terapija, kad zāles tiek lietotas iekšķīgi. RAĪ iesniedza lielu datu kopumu, kas pamato IV *Augmentin* lietošanu, tostarp pētījumus un publikācijas, kuros ir apstiprināts gan IV *Augmentin*, gan tai sekojošās IV/iekšķīgi lietojamo *Augmentin* terapijas iedarbīgums apakšējo elpceļu infekciju ārstēšanai.

Kopumā *CHMP* piekrita RAĪ secinājumam, bet turpināja iztīrījumu par indikācijām saistībā ar apakšējo elpceļu infekcijām, augšējo elpceļu infekcijām, urīnceļu infekcijām, ginekoloģiskām infekcijām, ādas un mīksto audu infekcijām un ķirurģisko infekciju profilaksi; *CHMP* apstiprināja un pieņēma šādu saskaņoto formulējumu saskaņotajos zāļu aprakstos:

- *smagas auss, deguna un rīkles infekcijas (piemēram, mastoidīts, peritonsilāras infekcijas, epiglotīts un sinusīts, ja tie izpaužas kopā ar smagām sistemātiskām pazīmēm un simptomiem);*
- *hroniska bronhīta akūta saasinājums (atbilstoši diagnosticēta);*
- *sadzīves pneimonija;*
- *cistīts;*
- *pielonefrīts;*
- *ādas un mīksto audu infekcijas, it īpaši celulīts, dzīvnieku kodumi, smags zobu abscess ar izplatošos celulītu;*
- *kaulu un locītavu infekcijas, it īpaši osteomielīts;*
- *vēdera dobuma iekšējo orgānu infekcijas;*
- *sieviešu dzimumorgānu infekcijas.*

*Profilakse pret infekcijām, kas saistītas ar apjomīgām ķirurģiskajām procedūrām pieaugušajiem, kas skar:*

- *kuņģa-zarnu trakus;*
- *iegurņa dobumu;*
- *galvu un kaklu;*
- *žultsvadus.*

## **4.2. iedala – Devas un lietošanas veids**

Dažādie *Augmentin* sastāvi, kas atšķiras ar amoksicilīna un klavulānskābes attiecību, zāļu izrakstītājam ļauj piemērot atsevišķi katras vielas devu, turklāt ērtāk lietot kombinēto tableti un injekciju. Pamatojums ir noteiktas klavulānskābes devas saglabāšana visās *Augmentin* devās, vienlaicīgi mainot amoksicilīna daudzumu atkarībā no infekcijas smaguma, infekcijas vietas (tādējādi atkarībā no iespējamajiem patogēniem) un iespējamo vietējo patogēnu jutīgumu pret amoksicilīnu/klavulānskābi. Lai nodrošinātu saskaņotus devu lietošanas ieteikumus visām valstīm, tiek ieteikta visu sastāvu standarta deva un augstākā deva gan pieaugušajiem, gan bērniem. Augstāks režīms var būt piemērots dažām indikācijām un dažos reģionos, kur ir lielāka rezistentu organismu izplatība, arī tad, ja infekcija netiek klasificēta kā smaga. Tādējādi, izvēloties piemērotāko amoksicilīna kopējo dienas devu dažāda smaguma infekciju ārstēšanai, ieteikumos ir zināma pārklāšanās, kas ļauj zāļu izrakstītājam izvēlēties vispiemērotāko devu lietošanas režīmu atbilstoši pacienta vajadzībām (ņemot vērā vecumu, svaru un nieru darbību). Pediatriskie ieteikumi ir saskaņoti atbilstoši svaram, nevis vecumam, ar vienīgo izņēmumu attiecībā uz mazākā vecuma ierobežojumu ļoti jauniem pacientiem. Turklāt ir vienkāršoti un saskaņoti ieteikumi par devu lietošanu pacientiem ar pavājinātu nieru un aknu funkciju.

Zāļu sastāvam ar 125 mg klavulānskābes vienā devā turklāt tika pievienots norādījums, ka gadījumā, kad nepieciešama augstāka amoksicilīna dienas deva, ieteicams lietot citu *Augmentin* attiecību, lai izvairītos no nevajadzīgi lielas klavulānskābes dienas devas lietošanas. Atsevišķo *Augmentin* attiecību iztirzājums tālāk tekstā.

### **AUGMENTIN 2:1 ATTIECĪBAS (IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

Šo attiecību nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par sešiem gadiem. Pieaugušajiem ir ieteicama lielāka deva smagu infekciju ārstēšanai, tostarp hroniskām un atkārtotām urīnceļu infekcijām un apakšējo elpceļu infekcijām. Bērniem lielāka deva ir ieteicama tādām infekcijām kā vidusauss iekaisums, sinusīts, apakšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas. *CHMP* piekrita devas lietošanas ieteikumiem, pamatojoties uz bērnu svaru, kā arī ieteikumam par dažādiem devu lietošanas režīmiem, ņemot vērā to, ka „devas lietošanas režīma izvēle tiek noteikta, ņemot prevalējošo rezistences fona līmeni, kā arī tādus faktorus kā infekcijas smagums”. Tomēr, ņemot vērā visjaunāko pētījumu rezultātus, *CHMP* iekļāva norādījumu, ka mazāku devu lietošanas režīmi (2:1 un 4:1) nav piemēroti lietošanai, ja pastāv liels risks, ka iespējamiem patogēniem ir pazemināts jutīgums vai tiem ir rezistence pret beta-laktāma vielām, ko nav izraisījušas beta-laktamāzes, kas ir jutīgas pret klavulānskābes inhibējošo iedarbību. Iedaļa par dienas devu tika pārskatīta un teksta lasāmība uzlabota. Teksts par devām tika pārstrādāts, norādot devu lietošanas vadlīnijas *Augmentin* suspensijas lietošanai bērniem, kas vecāki par 6 gadiem un sver mazāk par 40 kg. Turklāt *CHMP* norādīja uz atšķirību starp 2:1 tabletēm (un disperģējamām tabletēm) un iekšķīgi lietojamās suspensijas pulveri. Tablešu zemākais ierobežojums ir 40 kg ķermeņa svara, pamatojoties uz minimālo devu (250/125 mg trīs reizes dienā), bet vecuma zemākais ierobežojums ir 6 gadi, pamatojoties uz pašreiz apstiprinātajiem 2:1 sastāviem.

### **AUGMENTIN 4:1 ATTIECĪBAS (IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

Klīniskie dati nav pieejami par devām, kas lielākas par 40/10 mg/kg/dienā bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Pieaugušajiem ir ieteicama lielāka deva smagu infekciju ārstēšanai, tostarp hroniskām un atkārtotām urīnceļu infekcijām un apakšējo elpceļu infekcijām. Bērniem lielāka deva ir ieteicama tādām infekcijām kā vidusauss iekaisums, sinusīts, apakšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas. Kopumā *CHMP* apstiprināja devu lietošanas ieteikumus, atkarībā no svara pediatrijas pacientiem, kā arī ieteikumam par dažādiem devu lietošanas režīmiem, ņemot vērā to, ka „devas lietošanas režīma izvēle tiek noteikta, ņemot vērā prevalējošo rezistences fona līmeni, kā arī (dažās dalībvalstīs) tādus faktorus kā infekcijas smagums”. Tomēr, ņemot vērā visjaunāko pētījumu rezultātus, *CHMP* iekļāva norādījumu, ka mazāku devu lietošanas režīmi (2:1 un 4:1) nav piemēroti lietošanai, ja pastāv liels risks, ka iespējamiem

patogēniem ir pazemināts jutīgums vai tiem ir rezistence pret beta-laktāma vielām, ko nav izraisījušas beta-laktamāzes, kas ir jutīgas pret klavulānskābes inhibējošo iedarbību. Iedaļa par dienas devu tika pārskatīta un teksta lasāmība uzlabota.

#### **AUGMENTIN 7:1 ATTIECĪBAS (IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

Klīniskie dati nav pieejami par devām, kas lielākas par 45/6,4 mg/kg/dienā bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, tādēļ šai vecuma grupai nav iespējams sniegt devas lietošanas ieteikumus. Pieaugušajiem ir ieteicama lielāka deva smagu infekciju ārstēšanai, tostarp hroniskām un atkārtotām urīnceļu infekcijām un apakšējo elpceļu infekcijām. Bērniem lielāka deva ir ieteicama tādām infekcijām kā vidusauss iekaisums, sinusīts, apakšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas. Kopumā *CHMP* apstiprināja to un iekļāva norādījumu par devu režīmu, kas ierosināts, pamatojoties uz FK/FD analīzi un rezistences izplatību Eiropā.

Teksts par dienas devu tika pārskatīts, un tā lasāmība tika uzlabota. Tika atspoguļoti pieejamie dati, kas pamato zāļu lietošanas režīmus divas un trīs reizes dienā, un lietošanas režīms divas reizes dienā tika norādīts kā standarta deva, bet lietošanas režīms trīs reizes dienā tika minēts kā lielākā deva, *it īpaši tādām infekcijām kā vidusauss iekaisums, sinusīts, apakšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas*, tādējādi nodrošinot zāļu izrakstītājam iespēju izvēlēties vispiemērotāko devu lietošanas režīmu atkarībā no klīniskiem un vietējiem/reģionāliem faktoriem.

#### **AUGMENTIN 8:1 ATTIECĪBAS (IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kas jaunāki par 1 mēnesi. Tādējādi šai vecuma grupai nav iespējams norādīt ieteikumus. Pieaugušajiem ir ieteicama lielāka deva smagu infekciju ārstēšanai, tostarp hroniskām un atkārtotām urīnceļu infekcijām un apakšējo elpceļu infekcijām. Bērniem, kas ir vienu mēnesi veci vai vecāki, ir ieteicama lielākā deva smagāku infekciju ārstēšanai. *CHMP* ieteica atsaukt ieteikumu dubultot 2:1 un 4:1 attiecību lietošanas režīmus, tā vietā iesakot lietot augstāku amoksicilīna attiecību pret klavulānskābi, piemēram, 7:1 un 8:1 attiecību.

Trūkst datu, kas pamatotu konkrētu pieņemamās maksimālās klavulānskābes dienas devas norādījumu. Tā kā tiek uzskatīts, ka 375 mg dienas deva pietiekami nomāc jutīgās beta-laktamāzes, tika pieņemts, ka ierosinātais teksts precīzāk atspoguļo situāciju nekā maksimālās dienas devas norādījums. *CHMP* piekrita, jo tādā gadījumā ir jānorāda klavulānskābes standarta dienas deva visiem sastāviem ar 125 mg klavulānskābes uz vienu devu. Šo standarta dienas devu nedrīkst pārsniegt, tā faktiski arī ir maksimālā dienas deva, ar ko tiek nodrošināta nekaitīga *Augmentin* lietošana. Standarta deva ir lietojama trīs reizes dienā, un *CHMP* ierobežoja mazāko devu ādas un mīksto audu infekcijai un sinusītam, kas nav smagā formā.

#### **AUGMENTIN 14:1 ATTIECĪBAS (IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS - ES) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

*Augmentin* 14:1 attiecība tika speciāli izstrādāta lietošanai bērniem (kas sver mazāk par 40 kg), kad ir nepieciešama augstāka amoksicilīna koncentrācija, bet klavulānskābes standarta deva tiek saglabāta. Ieteikumi par *Augmentin ES* devu lietošanu ir pamatoti ar klīniskiem datiem par nekaitīgumu un iedarbīgumu attiecībā uz akūtu vidusauss iekaisumu. *Augmentin ES* suspensiju ir ieteicams lietot ar devu 90/6,4 mg/kg/dienā, dalot divās devās, kas lietojamas ar 12 stundu intervālu 10 dienas. Nav pieejami klīniskie dati par amoksicilīna/klavulānskābes lietošanu bērniem, kas jaunāki par 3 mēnešiem.

#### **AUGMENTIN 16:1 ATTIECĪBAS (IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS - SR) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

*Augmentin* 16:1 attiecība tika izstrādāta un pētīta noteiktām indikācijām pieaugušajiem un pusaudžiem, kas ir 16 gadus veci vai vecāki, gadījumos, kad ir nepieciešamas lielākas amoksicilīna un klavulānskābes

koncentrācijas. Ieteikumi par *Augmentin RS* devu lietošanu ir pamatoti ar plašiem klīniskiem datiem par nekaitīgumu un iedarbīgumu. Zālēm *Augmentin SR* ir nozīmīga loma infekciju ārstēšanā, it īpaši valstīs un apvidos ar augstu *S. pneumoniae* rezistences līmeni. RAĪ iztīrēja devu lietošanas režīmu un norādīja, ka klavulānskābes mehānisms bakteriālo beta-laktamāžu nomākšanai atšķiras no amoksicilīna mehānisma: amoksicilīns ir ļoti iedarbīgs baktericīds, kas iedarbojas, saistoties ar vienu vai vairākiem penicilīnus saistošiem proteīniem (PSP), kas savukārt ir iesaistīti šūnapvalka sintēzē, bet klavulānskābe ir konkurētspējīgs neatgriezenisks inhibitors dažām šūnu iekšējām bakteriālām beta-laktamāzēm un novērš iespēju, ka šie fermenti inaktivē amoksicilīnu. Tādējādi sekmīga beta-laktamāzes veidojošo organismu iznīcināšana amoksicilīna/klavulānskābes iedarbībā ir atkarīga no tā, cik sekmīgi klavulānskābe pirms tam nomākusi beta-laktamāzes. Turklāt iedarbības turpināšanās pēc beta-laktamāzes nomākšanas (*PLIE*) arī ļauj spriest, ka klavulānskābes nomācošā iedarbība uz beta-laktamāzēm saglabājas arī pēc tam, kad serumā vairs nav klavulānskābes. Arī klīniskie pētījumi par sadzīves pneimoniju un hroniska bronhīta akūtu saasinājumu apstiprina *Augmentin SR* izmantošanu infekciju ārstēšanai, ko izraījuši beta-laktamāzes ražojošie *H. influenzae* un *M. catarrhalis* celmi. RAĪ uzskatīja, ka pieejamie dati apstiprina to, ka *Augmentin SR* lietošanas režīmā ir pietiekams klavulānskābes daudzums, lai nodrošinātu pilnīgu aizsardzību pret *H. influenzae* un *M. Catarrhalis* beta-laktamāzi. *CHMP* piekrita, ka 125 mg klavulānskābes devas lietošana divas reizes dienā ir uzskatāma par piemērotu *H. influenzae* un *M. Catarrhalis* beta-laktamāzes vielu nomākšanai.

#### **AUGMENTIN 5:1 ATTIECĪBAS (INTRAVENOZAS) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

Ķirurģiskās profilakses, izmantojot *Augmentin IV*, mērķis ir aizsargāt pacientu laikā, kad iespējama infekcijas rašanās. Ja operācijas laikā ir redzamas skaidras klīniskas infekcijas pazīmes, pēc operācijas nepieciešams parasts intravenozu vai iekšķīgi lietojamu zāļu terapijas kurss. *CHMP* piekrita dzēst norādījumu par to, ka nepieciešams papildināt tikai amoksicilīnu 5:1 attiecībai, jo 10:1 forma nodrošina piemērotu alternatīvu. RAĪ ierosināja, ka dažās dalībvalstīs atkarībā no infekcijas veida vai ķirurģiskās procedūras ir piemērojams zāļu lietošanas biežums, kas pārsniedz trīs reizes dienā (ik pēc 8 stundām). *CHMP* tam nepiekrita, jo zāļu lietošanas ierobežojums trīs reizes dienā ir pamatots ar maksimālo klavulānskābes devu, kuru nedrīkst pārsniegt, ja nav pieejami skaidri zinātniskie pierādījumi.

5:1 attiecības devu lietošana ar 12 stundu intervālu tika pārskatīta infekciju ārstēšanai, vairākumā klīnisko pētījumu novērtēja lietošanas režīmu trīs reizes dienā. Turklāt 5:1 attiecības lietošanas režīms divas reizes dienā pieaugušajiem (kas sver  $\geq 40$  kg) nenodrošinātu atbilstošu FK/FD, kā arī nav noteikti farmakokinētiskie parametri 1,2 g intravenozai devai. Tomēr 1,1 mg amoksicilīna/klavulānskābes devai, kas lietota intravenozi trīs reizes dienā, 40% devu starplaikos noteikts  $T > MIC$  patogēniem ar *MIC* līdz pat 4  $\mu\text{g/mL}$ . Tādējādi iespējams, ka lietošanas režīms divas reizes dienā nesasniedu nepieciešamo FK/FD mērķi, kas nepieciešams, lai iznīcinātu patogēnus ar augstāku *MIC*. Patogēniem ar augstāku *MIC* ir tendence vairāk izplatīties to pacientu organismos, kam ir smagas infekcijas, un, iespējams, ar IV lietošanas režīmu divas reizes dienā rezultāti būtu vājāki. Visbeidzot Rezultātā tika pārskatīta 5:1 attiecības lietošana pediatrijā, jo klavulānskābes IV devas, kas pārsniedz 5 mg/kg, nav ieteicamas, un 4.2. sadaļā jau ir ietverta informācija, kas pamato dažādu zāļu stiprumu lietošanu gadījumos, kad ir nepieciešamas lielākas amoksicilīna devas.

#### **AUGMENTIN 10:1 ATTIECĪBAS (INTRAVENOZAS) DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS**

Ķirurģiskās profilakses, izmantojot *Augmentin IV*, mērķis ir aizsargāt pacientu laikā, kad iespējama infekcijas veidošanās. Ja operācijas laikā ir redzamas skaidras klīniskas infekcijas pazīmes, pēc operācijas nepieciešams parastais intravenozu vai iekšķīgi lietojamu zāļu terapijas kurss. Pamatojoties uz pamatojumu dzēst norādījumu par to, ka nepieciešams dzēst tikai amoksicilīnu 5:1 savstarpējai attiecībai, tika pievienota informācija par klavulānskābes devas palielināšanu. Tika pārskatīts zāļu lietošanas biežums, jo tas nedrīkst pārsniegt trīs reizes dienā (ik pēc 8 stundām), kas ir pamatots uz maksimālo klavulānskābes devu, kuru nedrīkst pārsniegt, ja nav pieejami pamatoti skaidri zinātniskie pierādījumi.

Saskaņā ar iepriekšējo apspriešanos par zāļu lietošanu ik pēc 12 stundām *CHMP* attiecīgi izmainīja devu lietošanas norādījumus 10:1 IV savstarpējai attiecībai.

#### **PĀRIEŠANA UZ IEKŠĶĪGI LIETOJAMO ZĀĻU TERAPIJU**

*CHMP* piekrita RAĪ ieteikumam ietvert formulējumu vairāku *Augmentin* sastāvu zāļu aprakstos saistībā ar iespēju pāriet no IV uz iekšķīgi lietojamo zāļu terapiju vairāku indikāciju gadījumos, bet uzskatīja, ka pāreja no IV uz iekšķīgi lietojamo zāļu terapiju neaprobežojas tikai ar noteiktām indikācijām, bet tādai iespējai ir jābūt pieejamai visām indikācijām. Turklāt pāreja no zāļu *Augmentin 14:1 (ES)* un *16:1 (SR)* IV uz iekšķīgi lietojamo zāļu terapiju tika uzskatīta par vērtīgu iespēju tādu infekciju gadījumā, kuras izraisījuši vai ir aizdomas par to, ka tās izraisījuši pret penicilīnu rezistenti *S. pneumoniae* celmi, kad turpmāk ir nepieciešama ārstēšana ar *Augmentin* zālēm, kas lietojamas iekšķīgi. Tādēļ *CHMP* apstiprināja tālāk minēto formulējumu visiem *Augmentin IV* sastāviem:

*„Ārstēšanu ar zālēm Augmentin var uzsākt ar intravenozu preparātu un pabeigt ar atbilstošiem iekšķīgi lietojamiem zāļu sastāviem atkarībā no lietderīguma pacientam”.*

#### **DEVU PIEMĒROŠANA ĪPAŠIEM PACIENTIEM**

Attiecībā uz nieru funkciju pasliktināšanos publikācijās par amoksicilīna un klavulānskābes FK, kad šīs zāles lieto pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ir norādīts uz abu vielu izvadīšanas līmeņa samazinājumu un to, ka nieru darbības pavājināšanās vairāk ietekmē amoksicilīna izvadīšanu nekā klavulānskābes izvadīšanu. RAĪ uzskata, ka ārstēšanas režīmiem, kad tiek lietotas 7:1 un 8:1 attiecības un 10:1 intravenozās attiecības, nav pieejams pietiekams datu apjoms, lai pamatotu devu lietošanas ieteikumus pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (<30 mL/min). Tā vietā zāļu izrakstītājiem ir ieteikts lietot 4:1 attiecību, jo šādā gadījumā klavulānskābes terapeitiskie līmeņi ir detalizēti aprakstīti zinātniskajā literatūrā. Turklāt RAĪ apstiprināja, ka 4:1 attiecības devu lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir plaši ieteikta ES dalībvalstīs. Attiecībā uz aknu darbības traucējumiem dati nav pietiekami, lai pamatotu devu lietošanas ieteikumus. Zāļu izrakstītājiem ir ieteikts devas izrakstīt ar piesardzību un regulāri uzraudzīt aknu darbību. Lai to uzsvērtu, 4.4. iedaļā attiecībā uz visiem sastāviem tika ietverta informācija, ka *Augmentin* ir jālieto ar piesardzību pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

#### **4.3. iedaļa – Kontrindikācijas**

Zāļu apraksta iedaļā par kontrindikācijām ir norādītas tās situācijas, kad drošības nolūkos pacients šīs zāles nedrīkst lietot. Minētās kontrindikācijas ir attiecināmas uz visām *Augmentin* attiecībām. It īpaši uzsvērtas kontrindikācijas, kas attiecas uz mononukleozī, smagiem aknu darbības traucējumiem vai aknu nepietiekamību, uz aspartāma klātbūtni iekšķīgi lietojamā suspensijā un paaugstinātu jutību pret amoksicilīnu, klavulānskābi vai jebkuru no palīgvielām. *CHMP* uzskatīja, ka kontrindikācija saistībā ar visiem beta-laktāmiem ir neatbilstoša un nevajadzīgi ierobežojoša, potenciāli izslēdzot vairāku beta-laktāmu lietošanu pacientiem, kuri varētu tos droši lietot. Sakarā ar šo jautājumu apstiprināja šādu formulējumu saskaņotajiem zāļu aprakstiem:

*„Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, visiem penicilīniem vai jebkuru no palīgvielām.*

*Smagu tūlītējas paaugstinātas jutības reakciju (piemēram, anafilakse) gadījumi pret citu beta-laktāma aktīvo vielu (piemēram, cefalosporīnu, karbapenēmu vai monobaktāmu).*

*Amoksicilīna/klavulānskābes izraisīta dzeltenā kaite/aknu darbības traucējumi slimības vēsturē (skatīt 4.8. iedaļu)”.*

#### **4.4. iedaļa – Īpašie brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Šajā iedaļā ir ietverta informācija par slimībām un īpašām pacientu grupām, kad *Augmentin* ir jālieto ar piesardzību. Visiem *Augmentin* sastāviem ir piemērojami vienādi brīdinājumi un piesardzības pasākumi, neatkarīgi no vairākiem sastāviem specifiskiem norādījumiem, piemēram, īpašo norādījumu, kas attiecas uz IV terapiju un *Augmentin* nātrija un kālija sastāvu. Īpaši tika pārskatīti dati par nieru darbības traucējumiem, kristālūriju, sēnīšu infekciju hipertrofiju un akūtu ģeneralizētu eksantematozo pustulozi (*AGEP*), un tika ierosināti ieteikumi saskaņotam formulējumam. Turklāt RAĪ pārskatīja papildu norādījumus, kas ietverti dažās dalībvalstīs pieņemtajos zāļu aprakstos. Vairums norādījumu jau bija iekļauti ierosinātajā saskaņotajā tekstāformulējumam, vai arī trūka pierādījumu to pamatojumam. Tika pieminēti norādījumi par vecāka gadu gājuma (>60 gadiem) pacientu ārstēšanu, iespējamo amoksicilīna ietekmi uz glikozes testiem, glikozes/galaktozes malabsorbcijas sindromu un kļūdaini pozitīvu rezultātu ar *Platelia Aspergillus* antigēnu testu ārstēšanas laikā. Nobeigumā *CHMP* apstiprināja un pieņēma saskaņotajos zāļu aprakstos iekļaujamo saskaņoto formulējumu.

#### **4.5. iedaļa - Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības ir attiecināmas uz visām *Augmentin* attiecībām. Tāpat kā citas beta-laktāmu antibiotikas amoksicilīns lielākoties tiek izvadīts caur nierēm, un to nenoārdā CYP450 fermenti. Klavulānskābe daļēji noārdās aknās, bet tās lielākā daļa neizmainītā veidā tiek izvadīta urīnā. Attiecīgi maz ticams, ka metaboliskas zāļu mijiedarbības, kas ievērojamā apjomā ietekmē kādas no vielām līmeni, būs klīniski nozīmīgas. *CHMP* uzsvēra RAĪ veikto plašo zinātniskās literatūras izpēti un pieejamo datu analīzi un apstiprināja tekstu par iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem, bet pieprasīja RAĪ ietvert norādījumu par mijiedarbību ar metotreksātu. *CHMP* apstiprināja tekstu, kurā ir skaidri norādīts, ka nav ieteicama vienlaicīga probenecīda un *Augmentin* lietošana. Tika novērtēts zinātniskais pamatojums par norādījuma iekļaušanu saistībā ar mijiedarbību ar iekšķīgi lietojamiem pretapaugļošanās līdzekļiem, secināts, ka nav pietiekami daudz pierādījumu, kas pamatotu mijiedarbību starp *Augmentin* un iekšķīgi lietojamiem pretapaugļošanās līdzekļiem.

#### **4.6. iedaļa – Grūtniecība un zīdīšana**

Šajā sadaļā norādītā informācija attiecas uz visām *Augmentin* attiecībām. *CHMP* atzīmēja apstiprināto tekstu detalizētu analīzi un ierosinātos formulējumus un apkopojumā uzskatīja, ka ir jāizvairās no *Augmentin* lietošanas grūtniecības laikā, ja vien ārsts neuzskata zāļu lietošanu par ārkārtīgi svarīgu, un ka zīdīšanas laikā amoksicilīnu/klavulānskābi drīkst lietot tikai tad, ja atbildīgais ārsts ir veicis ieguvumu/riska novērtējumu. *CHMP* apstiprināja saskaņotajos zāļu aprakstos iekļaujamo saskaņoto formulējumu.

#### **4.7. iedaļa - Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un izmantot iekārtas**

*CHMP* uzskatīja, ka uz visām *Augmentin* attiecībām var attiecināt nevēlamas blakusparādības, un iekļāva ieteikumus saskaņotajā zāļu aprakstā.

#### **4.8. iedaļa – Nevēlamās blakusparādības**

Pēdējo gadu laikā RAĪ ir izstrādājis proaktīvu procesu nekaitīguma riska signālu noteikšanai, kas iekļauj nepārtrauktu atsevišķu nozīmīgāko gadījumu pārskatu, apkopoto nevēlamo blakusparādību datu pārskatus, izmantojot neproporcionālās analīzes metodi, un publicētas medicīniskās literatūras pārskatu. *CHMP* norādīja, ka dati par biežumu ir jāizmanto saskaņā ar zāļu apraksta vadlīniju ieteikumiem, un ieteica ieviest ievadu, kurā tiek aprakstīts biežums. Rakstveida tekstam par biežumu ir jābūt saskaņā ar atjauninātajām *QRD* veidnēm, un biežums ir jānorāda tabulā. Šai iedaļai *CHMP* pieņēma saskaņoto formulējumu.



## **4.9. iedaļa - Pārdozēšana**

CHMP ieteica ietvert saskaņotā zāļu aprakstā tālāk minēto formulējumu:

*„Pārdozēšanas simptomi un pazīmes*

*Var izpausties kuņģa-zarnu trakta simptomi, šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Ir novērota amoksicilīna kristālūrija, kas dažreiz var novest pie nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. iedaļu).*

*Krampji var rasties pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kas lieto pārāk lielas devas.*

*Ir ziņots, ka amoksicilīns var nogulsnēties pūslī ievietotos katetros pārsvarā pēc lielas devas ievadīšanas intravenozi. Ir jāveic regulāra ārstēšanas gaitas uzraudzība (skatīt 4.4. iedaļu).*

*Ārstēšana no saindēšanās*

*Kuņģa-zarnu trakta simptomus var ārstēt simptomātiski, pievēršot uzmanību ūdens/elektrolītu līdzsvaram.*

*Amoksicilīnu/klavulānskābi var izvadīt no asinsrites, veicot hemodialīzi”.*

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. iedaļa – Farmakodinamiskās īpašības**

Šī iedaļa ir īpaši svarīga attiecībā uz antibakteriālām vielām. RAĪ atjaunoja *Augmentin* zāļu aprakstus saskaņā ar CHMP vadlīnijām par antibakteriālo vielu izstrādi. Ierosinājumi tika sagatavoti visām apakšiedaļām („Darbības mehānisms” un „Pretošanās spējas mehānisms”, „FK/FD attiecība” un „Robežvērtības”). Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas (EUCAST) norādītās robežvērtības ir jāizmanto tieši tā, kā komiteja norādījusi, turklāt patogēnu saraksts attiecībā uz visiem sastāviem tika ierobežots ar patogēniem, kas ir nozīmīgi saskaņotajām indikācijām. CHMP pieņēma tālāk minēto tekstu par to, ka *Augmentin ES* (14:1) un *SR* (16:1) attiecības var lietot pret tiem *S. pneumoniae* celmiem, kuriem samazināta jutība pret penicilīnu, apstiprinātajās indikācijās:

*„Šī amoksicilīna/klavulānskābes forma ir piemērota pret *Streptococcus pneumoniae*, kas ir rezistenti pret penicilīnu, tikai apstiprinātajās indikācijās (skatīt 4.1. iedaļu)”.*

### **5.2. iedaļa – Farmakokinētiskās īpašības**

RAĪ iztīrāja visu esošo *Augmentin* sastāvu, kas grupēti atbilstoši to attiecībai, farmakokinētiskos datus. Ieteiktā saskaņotā zāļu apraksta atbilstošajās iedaļās dati ir ietverti kā pamattekst. Tika apkopotas arī amoksicilīna un klavulānskābes atsevišķās un to kombinācijas absorbcijas, izplatīšanas, metabolisma un izdalīšanās (ADME) īpašības. CHMP piekrita RAĪ ierosinājumam. Rezultātā CHMP apstiprināja un pieņēma saskaņotajos zāļu aprakstos iekļaujamo saskaņoto formulējumu.

### **5.3. iedaļa – Preklīniskie dati par nekaitīgumu**

CHMP atzīmēja RAĪ šajā iedaļā norādīto dažādo pieejamo datu kopsavilkumu, apstiprināja un pieņēma saskaņoto tekstu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

1., 2. un 3. iedaļa ir jāaizpilda dalībvalstīs. Arī 6.1., 6.2., 6.3., 6.4. un 6.5. iedaļas jāaizpilda dalībvalstīs. 6.6. iedaļai ir pievienots. Nav īpašu prasību” attiecībā uz pāri palikušo materiālu izmešanu.

### ZĀĻU LIETOŠANAS PAMĀCĪBA UN LIETOTĀJU VEIKTĀS PĀRBAUDES

Zāļu aprakstos ieteiktās izmaiņas tika atbilstoši atspoguļotas zāļu lietošanas pamācībās, ja tās bija būtiskas pacientiem. Tika veikts arī pilns zāļu apraksta kvalitātes pārskats, un zāļu lietošanas pamācība tika atbilstoši izmainīta. Tika novērtēta un apstiprināta iespēja, ka *Augmentin SR* tabletes tiek sadalītas vieglākai norīšanai. Tika veikta zāļu lietošanas pamācību pilna un vispusīga lietotāju lasāmības pārbaude, un *CHMP* uzskatīja, ka abi iesniegtie lasāmības pārbaudes pārskati un efektivitātes datu attiecināšanas pārskati ir pieņemami.

### PAMATOJUMS GROZĪJUMIEM ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS GROZĪJUMIEM

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta kopsavilkumu, marķējuma un lietošanas pamācības saskaņošana,

- zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku piedāvātie zāļu apraksti, marķējums un lietošanas pamācība ir novērtēta, pamatojoties uz iesniegtajiem dokumentiem un zinātnisko apspriešanos komitejā,

*CHMP* ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas pamācību zālēm *Augmentin* un radniecīgu nosaukumu zālēm (skat. I pielikumu).