

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

AUGMENTINI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÖTE

Augmentin on turul kindlalt kinnistunud ja laialdaselt kasutatav kombineeritud antibakteriaalne ravim, mis sisaldab poolsünteetilist antibiootikumi amoksitsilliini (amoksitsilliintriühdraadina) ja β -laktamaasi inhibiitorit klavulaanhapet (kaaliumisoolana). Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon töötati algselt välja vastusena vajadusele suukaudse, laia toimespektriga antibiootikumi järele, mis toimiks β -laktamaasi tekitavate patogeenide vastu. Augmentini suukaudsed ravimvormid on turustatud üle maailma alates 1981. aastast, intravenoosse ravimvormi turustamist alustati 1984. aastal. Aastate jooksul on ravimi amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisalduse suhe muutunud vastavalt näidustuste vajadustele, et parandada annustamismugavust ja reageerida raskete infektsioonide või resistentsete organismide põhjustatud infektsioonide ravisoovitustele. Amoksitsilliin inhibeerib rakumembraani peptidoglükaani ristsiduvat ensüümi transpeptidaasi, nõrgendades seega rakumembraani, põhjustades raku paisumise ja purunemise. Et amoksitsilliini hüdrolüüsib kergesti β -laktamaas, sisaldab Augmentin ka β -laktamaasi inhibiitorit klavulaanhapet, mis kaitseb amoksitsilliini lagunemise eest ja laiendab amoksitsilliini antibakteriaalset toimespektrit paljudele bakteritele, mis on penitsilliinide ja tsefalosporiinide suhtes tavaliselt resistentsed.

Müügiloa on saanud suur valik lastele ja täiskasvanutele suukaudseks (toimeainete sisalduse suhted 2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 ja 16:1) ja parenteraalseks (5:1 ja 10:1) manustamiseks ette nähtud klavulaanhappe suhtes suurendatud amoksitsilliini sisaldusega Augmentini vorme. Kõik Euroopa Liidu müügiloa on antud riiklike menetluste alusel, mille tõttu on pakendi infolehtedes erinevusi, eriti näidustuste ja annustamise jaotistes. Selle tõttu alustati esildismenetlust riikliku menetlusega heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete erinevuste lahendamiseks ja ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamiseks kogu Euroopa Liidus. Müügiloa hoidja arutas ja hindas mitmeid näidustusi müügiloa hoidja ülemaailmsete andmelehtede (GDS), avaldatud andmete, kirjandusallikate, asjakohaste uuringute ja praeguse kliinilise tava alusel. Eri liikmesriikides heakskiidetud ravimvormide valiku kasulikkuse ja riski suhte hindamisel kasutati võrdlusena olemasolevaid resistentsuse liike liikmesriikides, kus toodet turustatakse. Inimravimite komitee tehtud kasulikkuse ja riski suhte hinnangus ei käsitletud kõnealuste ravimite kasutamist muudel turgudel, kus võivad esineda teistsugused resistentsuse liigid.

Müügiloa hoidja esitas teaduslikud järeldused mitmete amoksitsilliini/klavulaanhappe sisalduse suhte järgi rühmitatud ravimi kohta, olenemata ravimi tugevusest ja ravimvormist rühmades. Ravimi omaduste kokkuvõtte jaotistes 4.1 ja 4.2 on järjest käsitletud sama amoksitsilliini/klavulaanhappe sisalduse suhtega ravimite teksti, alustades väikseima annusega ravimvormist 2:1 kuni suurima suukaudse annusega ravimvormini 16:1 ja intravenoosse ravimvormini 10:1. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudes jaotistes kohaldatakse sisalduse suhtest olenemata kõigi ravimvormide jaoks sama teksti, kui ei ole selge sõnaga märgitud teisiti. Hindamise ajal tuvastati lahendamata probleemid, mida müügiloa hoidja pidi käsitlema.

2.1 Kriitiline hindamine

4.1 - Näidustused

Enne ühtlustamist olid menetluse alguses sisalduse mitmesuguse suhtega ravimvormide näidustused rühmitatud nii:

- Väikese suhtega (2:1, 4:1 ja 7:1) suukaudsed ravimid, mis on heaks kiidetud valdavalt samade näidustuste jaoks.
- Kaks intravenoosset ravimit (5:1 ja 10:1), mis on heaks kiidetud samade näidustuste jaoks.
- Augmentin ES (ülitugev, *Extra Strength*) ja SR (toimeainet aeglaselt vabastav, *Sustained Release*), mis on välja töötatud resistentsete patogeenidega seotud konkreetsete kliiniliste vajaduste jaoks. Need näidustused erinevad väikese suhtega ravimite näidustustest.

- Suhtega 8:1 ravimid üldiseks kasutamiseks normaalse neerutalitlusega patsientidel, mis on heaks kiidetud ainult Prantsusmaal ja millel on oma näidustused.

MITMESUGUSTE AUGMENTINI RAVIMVORMIDE ÜHISED NÄIDUSTUSED:

Tonsilliit

Müügiloa hoidja märkis, et Augmentin ei ole ägeda streptokokitekkelise tonsilliidi korral esmavaliku ravim, kuid seda soovitatakse siiski võimaliku alternatiivina patsientide raviks, kellel esineb mitu korduvat streptokokitekkelist tonsilliidi juhtu, sest on tõendatud Augmentini suur efektiivsus ninaneelust streptokokkide eradikatsioonil. Müügiloa hoidja leidis seetõttu, et Augmentin on efektiivne korduva tonsilliidi raviks, sest see on efektiivne ja laialdaselt kasutatav ravim ülemiste hingamisteede infektsioonide ravis üldiselt ning toimib grampositiivsete ja gramnegatiivsete kokkide ja anaeroobide vastu. Peale selle kaitseb klavulaanhape amoksitsilliini inaktiveerumise eest juhtudel, kui infektsioon on polümikroobne või esinevad β -laktamaasi tekitavad mittepatoogeensed mikroobid. Inimravimite komitee märkis, et tonsilliit/farüngiit ja tüsistusteta sinusiit on sageli viiruslikku päritolu, ning bakteriaalse päritolu korral on kõige sagedam patogeen *S. pyogenes*, mis on alati tundlik penitsilliinile ning mida saab ravida ainult amoksitsilliini või penitsilliiniga. Korduva tonsilliidi ravi Augmentiniga põhineb oletusel, et suuõhne muud bakterid eritavad keskkonda β -laktamaasi ja inaktiveerivad seega kaitsmata penitsilliinid. Inimravimite komitee leidis, et olemasolevad tõendid on selleks näidustuseks ebapiisavad, kui neid ei toeta kliinilised andmed, ning kustutas näidustuse kõigi ravimite osas.

Septitseemia

Inimravimite komitee nõudis septitseemia üldise näidustuse eemaldamist, sest septitseemia vajab asjakohast fokuseeritud ravi ja seetõttu ei ole olemasolev näidustus aktsepteeritav. Müügiloa hoidja nõustus eemaldama septitseemia näidustuse kõigi suukaudsete ja parenteraalsete ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetest.

AUGMENTINI RAVIMVORMIDE 2:1, 4:1, 7:1 JA 8:1 (SUUKAUDSED) ÜHISED NÄIDUSTUSED

Müügiloa hoidja esitas Augmentini ravimvormide 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 kohta samad näidustused ja neid käsitletakse koos. Erinevate annustamisrežiimide võrdsust on tõendatud randomiseeritud kliiniliste uuringutega täiskasvanutel mitme keskkonnatekkese infektsiooni ravis ja pediaatrias.

Suguelundite ja kuseteede infektsioonid

Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et see üldine näidustus ei ole aktsepteeritav, sest ei amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni ega amoksitsilliini ei näidustata praegu *N. gonorrhoeae* tekitatud haiguste raviks. Pärast müügiloa hoidja vastuste hindamist leidis inimravimite komitee, et Augmentin on sobiv ravim kavandatud näidustuste tsüstiidi ja püelonefriidi korral. Ehkki kuseteede infektsioonidega seotud paljude patogeenide resistentsus Augmentini suhtes on $> 10\%$, peetakse ravimit sobivaks alternatiiviks, sest see probleem on kõigil nimetatud näidustusega antimikroobsetel ravimitel ühine ning ravimi valik sõltub patsiendist ja epidemioloogilisest olukorrast. Inimravimite komitee kiitis heaks näidustused „tsüstiit” ja „püelonefriit”.

Kõhuõõnesisene sepsis

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni kõhuõõnesisese sepsise korral ei soovitata. Empiiriline antibakteriaalne ravi peab võimaldama laiaspektrilist toimet nii aeroobsete kui ka anaeroobsete patogeenide vastu. Augmentinil on asjakohane farmakokineetika ja farmakodünaamika, mis lubab prognoosida kliinilist efektiivsust grampositiivsete ja paljude gramnegatiivsete patogeenide, sealhulgas anaeroobsete patogeenide vastu, ning ta tungib kõhukelmesse. Need omadused teevad ravimist kõhuõõnesiseste infektsioonide korral asjakohase antibiootikumi. Inimravimite komitee toetas müügiloa hoidja andmeid ja põhjendusi, eriti kõhuõõnesiseste infektsioonide polümikroobse olemuse kohta ja Augmentini hiljutist kasutamist kontrollitud uuringutes, mis toetavad Augmentini kasutamist

nii algseks empiiriliseks intravenoosseks raviks kui ka jätkuvaks suukaudseks raviks pärast intravenooset ravi. Seda toetavad ka mitu suunist. Inimravimite komitee kiitis Augmentini intravenoosete ravimite korral heaks järgmise näidustuse: „*kõhuõõnesisesed infektsioonid*”.

Ülemiste hingamisteede infektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks kliinilised uuringud, milles võrreldi amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni mitmesuguste annustamisrežiimide efektiivsust korduva tonsilliidi korral ning asjaolu, et mitu riiklikku suunist soovib Augmentini või penitsilliini + β -laktaamaasi inhibiitori kasutamist kui esmavaliku ravi ägeda keskkõrvapõletiku korral, millega tavaliselt kaasneb bakteriaalne superinfektsioon koos purulentse või mikropurulentse keskkõrvaeritise. Täiskasvanutel esineb äge keskkõrvapõletik harva, kuid seda põhjustavad bakterid on samad mis lastelgi ja raviviiside valik ei erine. Soovitav ravi on amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni manustamine, eriti juhul, kui bakterioloogilised markereid ei saa kasutada. Muude infektsioonide kui ägeda keskkõrvapõletiku korral ei ole tavaliselt esmane antibiootikumiravi soovitatav. Üldiselt on näidustus hästi määratletud ja inimravimite komitee jõudis järeldusele, et näidustus peaks piirduma nimetusega „*äge keskkõrvapõletik*”.

Alumiste hingamisteede infektsioonid ja äge bronhiit

Suuniste järgi peaks alumiste hingamisteede infektsiooniga patsientide korral antibiootikumiravi kaaluma järgmistes olukordades: kindel kopsupõletik või kopsupõletiku kahtlus, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse teatavad ägenemised, üle 75-aastased patsiendid ja palavik, südamepuudulikkus, diabeet ja raske neuroloogiline häire. Need näidustused on heaks kiidetud kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ja Augmentini aktsepteeritakse efektiivse ravimina mitmes riiklikus suunises. Laste ägeda bronhiidi kohta märgitakse suunistes, et esmase ravitasandi tavapärase tuisusteta alumiste hingamisteede infektsiooniga patsiendi korral, kellel kopsupõletikku ei kahtlustata, ei ole tõendeid, et antibiootikumiravi oleks platseeboga võrreldes kasulik. Keskuse Cochrane ülevaates jõuti järeldusele, et ägeda bronhiidiga patsientide korral on antibiootikumiravi kasulikkus tagasihoidlik, mis ei kaalu üles ravi kõrvaltoimeid. Inimravimite komitee leidis, et enamik ägedaid bronhiite on viiruslikku päritolu ja süstemaatiline vajadus antibiootikumiravi järele on küsitav. Müügiloa hoidja nõustus eemaldama ägeda bronhiidi näidustuse, sest sõnastus „*kroonilise bronhiidi (asjakohaselt diagnoositud) ägenemine*” väljendab näidustust täpsemini.

Naha- ja pehmekoeinfektsioonid

Inimravimite komitee märkis, et amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni on hinnatud naha ja pehmekude tüsistusteta infektsioonide korral, sealhulgas sellised seisundid nagu haavainfektsioon, abstsess, tselluliit, furunkuloos ja impetiigo. Naha- ja pehmekoeinfektsioonide kohta on tehtud mitu võrdlevat ja mittevõrdlevat uuringut täiskasvanutel ja lastel. Tselluliidiga seoses leidis inimravimite komitee, et erüsiipelase või tselluliidi tüüpilise juhu ravi peaks sisaldama streptokokkidevastast antibiootikumi, ning järeldas seetõttu, et amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsioon võib olla naha ja pehmekude tüsistusteta infektsioonide ravivõimalus. Loomahammustuste korral on antibiootikumide suukaudne või parenteraalne manustamine haava sügavusest ja raskusastmest ning hammustusest möödunud ajast. Inimravimite komitee nõustub asjaoluga, et amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni kasutatakse laialdaselt loomahammustuste esmase ravina, ning kiitis seetõttu heaks järgmise sõnastuse: „*Naha- ja pehmekoeinfektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused ja raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga.*”

Luu- ja liigeseinfektsioonid

Luuinfektsioonid on diagnostika- ja raviprobleem, sest luu- ja liigese põletiku puhkemisel on mitu eksogeenset ja endogeenset tegurit. Müügiloa hoidja ei esitanud seda näidustust toetavaid andmeid, kuid tegi ettepaneku liigitada näidustus ümber osteomüeliidiks, esitades ulatusliku selgituse koos farmakokineetika ja farmakodünaamika käsitlemisega. Esitati andmed mõnesaja patsiendi kohta ja osteomüeliidi näidustust toetavate kliiniliste andmete kokkuvõte. Ohutusandmetest ilmneb, et pikaajaline manustamine ei suurenda kõrvalnähtude esinemissagedust ega raskust võrreldes lühemate ravikuuridega. Asjakohase ravi kestuse osas puudub konsensus, sest oluline on kaaluda ka muid tegureid nagu infektsiooni ulatus, patogeeni liik, kliiniline ravivastus ja riskitegurite olemasolu, kuid olemasolevates ravimi omadustes kokkuvõtetes sätestatakse, et üle 14 päeva kestva pikema ravikuuriga

patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida. Müügiloa hoidja järeldas, et osteomüeliidi ravi Augmentiniga peab olema alguses parenteraalne ning seejärel suukaudne. Augmentini peetakse osteomüeliidi ravimiseks sobivaks, sest ravimil on asjakohased farmakokineetilised ja farmakodünaamilised omadused, ravim on efektiivne metitsilliintundliku *S. aureus*'e (MSSA), gramnegatiivsete (tundlikud isolaadid) ja samuti anaeroobsete bakterite vastu polümükröobsete infektsioonide korral. Intravenoossed ja suukaudsed ravimid võimaldavad üleminekut või järjestikust ravi alguses intravenoosse ja seejärel suukaudse ravimiga. Inimravimite komitee tunnustas esitatud argumente ja nõustus, et Augmentin on kõnealuse näidustuse korral asjakohane. Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise näidustuse:

„Luu- ja liigeseinfektsioonid, eelkõige osteomüeliit.“

Arutelu käsitles ka ravi kestust ja inimravimite komitee nõustus ravimi omaduste kokkuvõtte jaotise 4.2 muutmisega. Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise sõnastuse:

„Ravi kestus määratakse kindlaks patsiendi ravivastuse alusel. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi pikendamisele rohkem kui 14 päevaks peab eelnema ülevaatamine. Pikemaajalise ravi kohta vt ka jaotis 4.4.“

AUGMENTINI RAVIMVORMI 2:1 (SUUKAUDNE) NÄIDUSTUSED

Sisalduse suhtega 2:1 ravimvorm on muutunud hästi kinnistunud annustamisrežiimiks mitmes riigis ning seda on uuritud paljudes kliinilistes uuringutes, millest paljud on korraldanud sõltumatud uurimisrühmad ja üksikisikud. Andmed pärinevad arvukatest avaldatud kirjandusallikatest ning sisaldavad võrdlusandmeid teiste antibiootikumidega, millel on Augmentiniga ühised näidustused. Müügiloa hoidja esitas ülevaate praegu heakskiidetud näidustustest ning esitas iga näidustusrühma kohta arutelu, milles käsitles kliinilist arengut, uuringuid ja suuniseid. Augmentini ravimvormiga 2:1 seoses käsitletud peamised näidustused olid suguelundite ja kuseteede, hingamisteede ning naha- ja pehmekoeinfektsioonid. Müügiloa hoidja käsitles ka Augmentini ravimvormi 2:1 farmakokineetikat ja farmakodünaamikat, märkides, et aeg, mil kontsentratsioon ületab minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ($T > MIC$), on β -laktamaasi inhibiitoritega antibiootikumide efektiivsuse otsustav näitaja.

Inimravimite komitee kaalus Augmentini ravimvormi 2:1 näidustusi, võttes arvesse haigustekitajate üha suuremat resistentsusspektrit ja alaannustamise riski suuremate MIC-väärtustega bakterite korral ning resistentsuse väljakujunemist. Penitsilliinile mittetundlike tüvede väljakujunemine ja praegune resistentsuse esinemus varieerub Euroopas suuresti ning resistentsuse esinemus on ka aja jooksul muutunud. Lisaks tuleb arvesse võtta ka vahepealseid penitsilliinile tundlike tüvesid, mis nõuavad amoksitsilliini suurema kontsentratsiooni kasutamist. Seevastu mõnes riigis ei ole penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* esinemus aja jooksul kasvanud, keskkonnatekete hingamisteede infektsioonide ja bakterieemiate *S. pneumoniae* mittetundlikkus ei näidanud aja jooksul suurenemise märke. See lubab arvata, et amoksitsilliini väiksemad annused, nagu mõnes praegu heakskiidetud ravirežiimis kasutatakse, on asjakohased. Müügiloa hoidja järeldas, et farmakokineetika ja farmakodünaamika andmed toetavad suukaudse ravimvormi 2:1 jätkuvat kasutamist ja see mõjub endiselt paljudele patogeenidele.

Esitades ühtlustatud näidustuste sarja, mille korral tuleks kasutada ravimvorme 2:1 ja 4:1, võttis müügiloa hoidja arvesse kliinilisi andmeid, $T > MIC$ väärtusi, kohalikke ja riiklikke suuniseid ning artikleid eelretsenseeritud teadusajakirjades. Sisalduse mitmesuguse suhtega ravimid jätavad ravimi määrajale infektsiooni ravimisel valikuvõimaluse, olenevalt infektsiooni olemusest, patsiendiga seotud teguritest ning ka tõenäoliste patogeenide kohalikust või piirkondlikust tundlikkusest. Aeg, mil kontsentratsioon ületab minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ($T > MIC$), on üks β -laktamaasi inhibiitoritega antibiootikumide efektiivsuse peamisi näitajaid. Seda on tõendatud *in vitro* uuringutes, *in vivo* arvukatel loomudelitel ja kinnitatud kliiniliste uuringuandmetega. Bakteri *S. pneumoniae* resistentsus amoksitsilliini suhtes on praegu mitmes liikmesriigis väike, enamik MIC väärtusi on $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsid prognoosivad, et suukaudse kolm korda

ööpäevas (TID) manustatava 2:1 Augmentiniga (250/125 mg) saavutatakse bakteri *S. pneumoniae* tüvede maksimaalne eradikatsioon amoksitsilliini või amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooniga MIC väärtuse $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ korral, samal ajal kui kolm korda ööpäevas manustatav 4:1 Augmentin (500/125 mg) on efektiivne tüvede vastu, mille MIC-väärtus on $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Avaldatud amoksitsilliini farmakokineetika ja farmakodünaamika andmed toetavad seega kolm korda ööpäevas manustatava suukaudse Augmentini 250/125 mg (2:1) ja kolm korda ööpäevas manustatava 500/125 mg (4:1) jätkuvat efektiivsust paljude patogeeni vastu.

Peale selle on vaja ainult väga väikeses kontsentratsioonis klavulaanhapet (0,12 mg/l), et taastada kõnealuste isolaatide tundlikkus amoksitsilliini suhtes. Klavulaanhappe ühikannus (125 mg) ravimvormide 2:1 ja 4:1 korral on sama kui muudel suukaudsetel Augmentini ravimvormidel ja sellest kontsentratsioonist piisab β -laktamaasi inhibeerimiseks. Seega sõltub klavulaanhappe ööpäevane annus manustamise sagedusest ja mitte ravimvormist. Müügiloo hoidja järeldas, et kõik olemasolevad teaduslikud tõendid, kliinilised andmed, $T > \text{MIC}$ -väärtused, suunised ja avaldatud artiklid tõendavad, et Augmentin 2:1 ja 4:1 on efektiivsed ulatusliku valiku näidustuste korral ning pakuvad asjakohast kliinilist toimet kõnealuste infektsioonidega seotud peamiste patogeeni vastu. Ravimvormi 2:1 kättesaadavus annab arstidele võimaluse kasutada väärtuslikku laia toimespektriga antibiootikumi, mis sobib täiskasvanute ja laste mitmesuguste bakteriaalsete infektsioonide raviks, eelkõige väikese resistentsusega tüvede korral, kus sihtorganismid on endiselt toimeainete sisalduse nimetatud suhte suhtes tundlikud. Ka ravimvorm 4:1 on hästi kinnistunud ravirežiim, mis tagab väärtusliku valikuvõimaluse nii kergete ja mõõdukate kui ka raskemate infektsioonide raviks valdkondades, kus bakterite resistentsus ei ole kujunenud märkimisväärseks probleemiks.

Inimravimite komitee leidis, et klavulaanhappe teadaolevate kõrvaltoimete ning nimetatud β -laktamaasi inhibiitori farmakokineetika ja farmakodünaamika tõttu ei tohi ületada annust 125 mg kolm korda ööpäevas. Seega on sisalduse suhtega 2:1 amoksitsilliini suurim ööpäevane annus 750 mg. Andmete alusel sobib see ööpäevane annus ainult patogeeni vastu, mille $\text{MIC}_{90} \leq 1 \mu\text{g/ml}$, st patogeeni vastu, mille korral aeg üle MIC väärtuse on $\geq 40\%$. Sel põhjusel on suhte 2:1 asjakohane valdkondades, kus praegu ei ole probleeme penitsilliinile mittetundlike pneumokokkidega. Inimravimite komitee väljendas ettevaatlikkust seoses tulevaste detsentraliseeritud või vastastikuse tunnustamise menetlustega, kus võib tekkida olukord, et liikmesriikidelt, kes ei ole suhtega 2:1 ravimvormi heaks kiitnud ja kus esineb probleeme penitsilliinile mittetundlike pneumokokkidega, võidakse nõuda selle ravimvormi heakskiitmist. Kirjeldatud olukorra ennetavaks välistamiseks sätestas inimravimite komitee järgmist:

*„Kõik võimalikud Augmentini ravimvormid ei ole ette nähtud kasutamiseks kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides. Liikmesriigis kasutatavate ravimvormide valik peab olema kindlaks määratud olenevalt teatavat liiki bakteriaalse resistentsuse esinemise ulatusest, mis on liikmesriigiti väga erinev ja kindlasti aja jooksul muutuv. Sel põhjusel peab tulevikus Augmentini ravimvormide müügilubade taotlustega kaasnema arutelu konkreetsete ravimvormide asjakohasusest asjaomases liikmesriigis. Eelkõige tuleb kaaluda penitsilliinile mittetundlike pneumokokkide esinemust asjaomases liikmesriigis ja taotluse aluseks oleva ravimvormi amoksitsilliini annuse asjakohasust kõnealuste organismide tekitatud haiguste raviks. 250/125 mg tabletid näiteks ei sobi kasutamiseks Euroopa Liidu liikmesriikides, kus on levinud penitsilliinile mittetundlikud või penitsilliiniresistentsed bakterid *Streptococcus pneumoniae* tüved. Selle ravimvormi ööpäevase amoksitsilliiniannusest (750 mg) ei piisa nende bakterite tekitatud haiguste raviks. Amoksitsilliini ööpäevase annuse suurendamine 250/125 mg tablettide arvu kahekordistades ei ole samuti soovitatav, sest sellega kaasneks tarbetult suurte klavulaanhappe annuste manustamine. Sel põhjusel tuleks valida muu Augmentini ravimvorm.“*

Inimravimite komitee kaalus ka ravimvormide 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 ühiseid näidustusi ning leppis kokku ja kiitis heaks ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes järgmise ühtlustatud sõnastuse:

- Äge bakteriaalne sinusiit (asjakohaselt diagnoositud)
- Tsüstiit
- Püelonefriit

- *Tselluliit*
- *Loomahammustused*
- *Raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga.*

AUGMENTINI RAVIMVORMI 4:1 (SUUKAUDNE) NÄIDUSTUSED

Senini on ravimvorm 4:1 Euroopas laialdaselt heaks kiidetud. Kolm korda ööpäevas manustatavale annusele (TID) müügiloo andmist 1984. aastal toetasid kliinilised uuringud lastel ning täiskasvanutel. Müügiloo hoidja esitas praegu heakskiidetud näidustused ning käsitles suguelundite ja kuseteede näidustusi, kõhuõõne, hingamisteede ning naha ja pehmekudede infektsioone, viidates arvukatele kliinilistele uuringutele ja suunistele, kus soovitataks ravimvormi 4:1 kasutamist. Müügiloo hoidja järeldas, et ravi Augmentini ravimvormiga 4:1 toetab taotletud näidustusi, see ravimvorm tagab väärtusliku valikuvõimaluse nii kergete ja mõõdukate kui ka raskemate infektsioonide raviks valdkondades, kus bakterite resistentsus ei ole kujunenud märkimisväärseks probleemiks. Müügiloo hoidja käsitles ravimvormi 2:1 kohta esitatud argumente, jõudes järeldusele, et suukaudne ravimvorm 4:1 mõjub paljude patogeenide vastu ja selle kasutamine on õigustatud.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja peamiste järeldustega, kuid uued, ravimvormide 4:1 ja 8:1 efektiivsust võrdlevad uuringud näitasid selgelt ravimvormi 4:1 väiksemat efektiivsust juhtudel, kui haiguse põhjustajaks olid suurema MIC-väärtusega bakterid. Ravimvormi 2:1 korral juba käsitletud näidustuste osas on ainsaks erinevuseks amoksitsilliini suurem annus 0,5 g kolm korda ööpäevas (täiskasvanud). Amoksitsilliini annuse suurendamine võib muuta selle ravimvormi mõne näidustuse korral teatud valdkondades sobivamaks, kui seda on 2:1 ravimvorm. Suurimaks probleemiks on tohtud piirkondlikud ja isegi kohalikud erinevused Euroopas ja riikides endis. Müügiloo hoidja esitas ühised põhjendused Augmentini ravimvormide 2:1 ja 4:1 kasutamiseks. Inimravimite komitee kaalus täiendavalt ravimvormi 4:1, märkides, et amoksitsilliini suurim ööpäevane annus on selle ravimvormi korral 1500 mg. Müügiloo hoidja esitatud andmete kohaselt sobib nimetatud ööpäevane annus ainult patogeenide vastu, mille korral on $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$, st ainult patogeenide vastu, mille korral nõutav aeg, kus kontsentratsioon on suurem kui MIC, on $\geq 40\%$. Sel põhjusel peetakse ravimvormi 4:1 penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* vastu ebaefektiivseks.

Inimravimite komitee kaalus ka ravimvormide 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 ühiseid näidustusi ning leppis kokku ja kiitis heaks ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes järgmise ühtlustatud sõnastuse:

- *Äge bakteriaalne sinusiit (asjakohaselt diagnoositud)*
- *Äge keskkõrvapõletik*
- *Kroonilise bronhiidi (asjakohaselt diagnoositud) ägenemine*
- *Keskkonnatekkene kopsupõletik*
- *Tsüstiit*
- *Püelonefriit*
- *Naha- ja pehmekoeinfektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused, raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga*
- *Luu- ja liigeseinfektsioonid, eelkõige osteomüeliit*

AUGMENTINI RAVIMVORMI 7:1 (SUUKAUDNE) NÄIDUSTUSED

Ravimvorm 7:1 töötati välja annustamiseks kaks korda ööpäevas (BID), et muuta annustamine mugavamaks ja vastavaks esialgsele väiksema sisalduse suhtega ravimvormi annustamisele kolm korda ööpäevas, sest keskpäevane annustamine oli tülikas ja annustamine kaks korda ööpäevas oli muutunud rohkem standardrežiimiks kui annustamine kolm korda ööpäevas. Ravimvorm 7:1 kiideti heaks 1990. aastatel. Nii täiskasvanutele kui ka lastele ettenähtud suspensioonis on klavulaanhappe annus sama, kuid seda manustatakse kolme korra asemel nüüd kaks korda ööpäevas – sellest piisab, et kaitsta amoksitsilliini β -laktamaasi toime eest. Müügiloo hoidja esitas praegu heaks kiidetud näidustuste loetelu, käsitledes eelkõige naha- ja pehmekoeinfektsioonide, korduva tonsilliidi, keskkõrvapõletiku, sinusiidi, alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonide, suguelundite ja

kuseteede infektsioonidega seotud näidustusi ning farmakokineetikat ja farmakodünaamikat, tõendades kaks korda ja kolm korda ööpäevas annustatavate ravimvormide bakterioloogilist ekvivalentsust. Müügiloa hoidja pidas ravimvormi 7:1 kliinilises praktikas hästi kinnistunuks ja esitas Augmentini soovitatavate suuniste loetelu, järeldades, et ravimvormi 7:1 kättesaadavus tagab arstidele väärtusliku laia toimespektriga antibiootikumi täiskasvanute ja laste mitmesuguste bakteriaalsete infektsioonide raviks. Näidustusi toetavad kliinilised andmed, T>MIC-väärtused ja artiklid eelretsenseeritud teadusajakirjades.

Inimravimite komitee kaalus ka ravimvormide 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 ühiseid näidustusi ning leppis kokku ja kiitis heaks ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes järgmise ühtlustatud sõnastuse:

- Äge bakteriaalne sinusiit (asjakohaselt diagnoositud)
- Äge keskkõrvapõletik
- Kroonilise bronhiidi (asjakohaselt diagnoositud) ägenemine
- Keskkonnatekkene kopsupõletik
- Tsüstiit
- Püelonefriit
- Naha- ja pehmekoeinfektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused, raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga
- Luu- ja liigeseinfektsioonid, eelkõige osteomüeliit.

AUGMENTINI RAVIMVORMI 8:1 (SUUKAUDNE) NÄIDUSTUSED

Augmentini ravimvorm 8:1 sai müügiloa 1990. aastal. See töötati välja vastuseks resistentsete *S. pneumoniae* tüvede probleemsele kasvavale esinemusele Prantsusmaal, eelkõige ägedat keskkõrvapõletikku põdevate laste seas. Sel ajal kasutati laste infektsioonide ravimiseks laialdaselt Augmentini ravimvormi 4:1. Ravimvormi 4:1 väiksemat amoksitsilliini annust peeti ebapiisavaks, et saavutada penitsilliini suhtes vähenenud tundlikkusega *S. pneumoniae* tüvede eradikatsiooniks vajalikku amoksitsilliini MIC-väärtust. Müügiloa hoidja esitas praegu heaks kiidetud näidustused ning käsitles lastel ja täiskasvanutel tehtud keskkõrvapõletiku ja kuseteede infektsioonide raviga seotud kliiniliste uuringute andmeid, tõendades ravimvormi 8:1 täiskasvanute annustamisrežiimi ja laste annustamisrežiimi bioekvivalentsust ning ravimvormi 8:1 kaks korda ööpäevas annustamise efektiivsust täiskasvanutel; see annustamisrežiim on praegu Prantsusmaal kinnistunud täiskasvanute hingamisteede infektsioonide, sealhulgas keskkonnatekkese kopsupõletiku, kroonilise bronhiidi ägenemise, ägeda keskkõrvapõletiku ja sinusiidi raviks. Müügiloa hoidja esitas ka avaldatud uuringute loetelu ja käsitles muid näidustusi nagu naha- ja pehmekoe-, luu- ja liigeseinfektsioonid ning kõhuõõne infektsioonid, sisesuguelundite või väikevaagna põletikud, kuseteede infektsioonid ja hambainfektsioonid. Lõpetuseks käsitles müügiloa hoidja ravimvormi 8:1 farmakokineetikat ja farmakodünaamikat, märkides, et stabiilsed keskmised T>MIC väärtuste alusel võib prognoosida, et see ravimvorm kolm korda ööpäevas annustatuna saavutab *S. pneumoniae* maksimaalseks eradikatsiooniks vajaliku amoksitsilliini või amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni MIC väärtuse ≤ 2 µg/ml ja sellel on teatav efektiivsus tüvede suhtes, mille MIC on 4 µg/ml. Raskete infektsioonide ja suuremate MIC-väärtustega patogeene korral mõjub ravimvorm 8:1 paljude kavandatud patogeene vastu. Müügiloa hoidja järeldas, et ravimvorm 8:1 on teatavate infektsioonide raviks asjakohasem kui ravimvorm 4:1 ning *in vivo* tulemused toetavad farmakokineetika ja farmakodünaamika prognoose, mille kohaselt Augmentin 8:1 on efektiivne amoksitsilliini suurte MIC väärtustega (2–4 µg/ml) *S. pneumoniae* põhjustatud haiguste raviks.

Inimravimite komitee järeldas, et ravimvorm 8:1 on tõhususe ja ohutuse poolest võrreldav ravimvormiga 7:1. Inimravimite komitee kaalus ka ravimvormide 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 ühiseid näidustusi ning leppis kokku ja kiitis heaks ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes järgmise ühtlustatud sõnastuse:

- Äge bakteriaalne sinusiit (asjakohaselt diagnoositud)
- Äge keskkõrvapõletik

- Kroonilise bronhiidi (asjakohaselt diagnoositud) ägenemine
- Keskkonnatekkene kopsupõletik
- Tsüstiit
- Püelonefriit
- Naha- ja pehmekoeinfektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused, raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga
- Luu- ja liigeseinfektsioonid, eelkõige osteomüeliit

AUGMENTINI RAVIMVORMI 14:1 (SUUKAUDNE – ES) NÄIDUSTUSED

Augmentin ES (ülitagev, *Extra Strength*), pediaatriline suspensioon, töötati välja keskkõrvapõletiku kliiniliste uuringute ning loomudeliste farmakokineetika ja farmakodünaamika andmete alusel, et võimaldada penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* paremat eradikatsiooni juhtudel, kui penitsilliini MIC-väärtused on $\leq 4 \mu\text{g/ml}$. See ravimvorm vastas ravisuunistes tuvastatud meditsiinilisele vajadusele, kus soovitati amoksitsilliini annuse suurendamist hingamisteede infektsioonide ravis, eriti piirkondades, kus esineb laialdaselt resistentne *S. pneumoniae*. Müügiloo hoidja esitas praegu heaks kiidetud näidustuste loetelu ja käsitles hingamisteede infektsioone, ägedat keskkõrvapõletikku, keskkonnatekkkest kopsupõletikku, tonsillofarüngiiti ja sinusiiti, naha ja pehmekudede infektsioone ning kuseteede infektsioone. Müügiloo hoidja nõustus eemaldama naha ja pehmekudede ning tonsillofarüngiidi, samuti algselt esitatud kuseteede infektsiooni näidustuse.

Augmentin ES (14:1) töötati välja farmakokineetika ja farmakodünaamika andmete ning kliinilise efektiivsuse ja ohutuse uuringute alusel, et võimaldada kaks korda ööpäevas suuremat amoksitsilliini annust, säilitades samal ajal samasuguse klavulaanhappe annuse nagu ravimvormiga Augmentin 7:1. Müügiloo hoidja kaalus kliiniliste andmete, farmakokineetika ja farmakodünaamika andmete ja teadusartiklite alusel tõendatud näidustusi ning pidas neid kõnealuse ravimvormi puhul asjakohasteks. Inimravimite komitee märkis, et Augmentin ESi uuriti pediaatriliseks kasutamiseks püsiva või korduva ägeda keskkõrvapõletiku ravis, kui esinevad β -laktamaasi tekitavate või penitsilliini suhtes vähenenud tundlikkusega *S. pneumoniae* tüvedest tingitud riskitegurid. Ravimresistentsete patogeenide olemasolul võib see suureannuseline ravimvorm olla keskkonnatekkese kopsupõletiku ravis aktsepteeritav. Et aga muude kui ägeda keskkõrvapõletiku või keskkonnatekkese kopsupõletiku näidustuste kohta ei esitatud toetavaid dokumente, tuleb ülejäänud näidustused kustutada. Müügiloo hoidja tunnistas, et III faasi uuringutes käsitleti ainult ägedat keskkõrvapõletikku ja muud näidustused, sealhulgas keskkonnatekkene kopsupõletik, äge bakteriaalne sinusiit ning naha- ja pehmekoeinfektsioonid, tuletati farmakokineetika ja farmakodünaamika põhimõtetele toetudes, sest keskkõrvapõletiku uuringu tulemused näitasid, et farmakokineetika ja farmakodünaamika järgi võib prognoosida kliinilist ravitulemust. Müügiloo hoidja esitas ulatusliku selgituse, et säilitada näidustus ägeda bakteriaalse sinusiidi korral.

Inimravimite komitee järeldas, et efektiivsusandmete puudumise tõttu ei saa keskkõrvapõletiku uuringutele toetudes tuletada efektiivsust ägeda bakteriaalse sinusiidi korral. Keskkonnatekkese kopsupõletiku korral peetakse ravimvormi 14:1 penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* vastu asjakohaseks. Kuigi lapsi käsitlevad kliinilised efektiivsusandmed keskkonnatekkese kopsupõletiku korral puuduvad, peetakse võimalikuks tuletada need täiskasvanutega saadud kogemustest. Peale selle leiti, et Augmentini kasutamist tuleks piirata näidustustega, mille korral on vaja mõlemat komponenti. Et Augmentin ESi uuriti penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* tekitatud infektsioonide ravis, säilitati ravimi määrajate jaoks märkus, et see ravimvorm on näidustatud penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* tekitatud või oletatavasti tekitatud infektsioonide raviks. Inimravimite komitee kiitis lõppkokkuvõttes heaks ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes järgmise ühtlustatud sõnastuse:

„Augmentin on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks vähemalt 3 kuu vanustel ja alla 40 kg kehakaaluga lastel, mille haigustekitajaks või arvatavaks haigustekitajaks on penitsilliiniresistentne *Streptococcus pneumoniae* (vt jaotised 4.2, 4.4 ja 5.1):

- Äge keskkõrvapõletik

- Keskkonnatekkene kopsupõletik.

AUGMENTINI RAVIMVORMI 16:1 (SUUKAUDNE – SR) NÄIDUSTUSED

Pärast Augmentini kolm korda ja kaks korda ööpäevas manustatavate annustusrežiimide kasutuselevõttu on hingamisteede patogeenide resistentsus penitsilliini suhtes üldiselt märkimisväärselt suurenenud. Paljudes näidustussuunistes näiteks keskkonnatekkese kopsupõletiku ja ägeda bakteriaalse rinosinusiidi kohta soovitatakse sel põhjusel suuremate amoksitsilliiniannuste kasutamist, et tagada resistentsete patogeenide jätkuv eradikatsioon ja võimaliku levimise vähenemine. Ravimvorm Augmentin SR (toimeainet aeglaselt vabastav, *Sustained Release*) töötati seetõttu välja uuele meditsiinilisele vajadusele vastamiseks. Augmentin SR on farmakokineetilisel efektiivsem ravimvorm, mis on välja töötatud farmakokineetika ja farmakodünaamika maksimeerimiseks ja efektiivsema ravi pakkumiseks patogeenide, eriti *S. pneumoniae* vastu, millel on vähenenud tundlikkus amoksitsilliini ja penitsilliini suhtes. Tableti üks kiht vabastab toimeaineid amoksitsilliintrihüdraati (562,5 mg) ja klavulaanhapet (62,5 mg) kohe ja teine vabastab toimeainet (amoksitsilliini naatriumisoola, 437,5 mg) aeglaselt. Klavulaanhappe komponendi farmakokineetika on sama kui tavapärastel Augmentini ravimvormidel. Müügiloo hoidja esitas praegu heaks kiidetud Augmentin SRi näidustuste loetelu ja käsitles üksikasjalikult mitut näidustust ning farmakokineetikat ja farmakodünaamikat, märkides, et *in vivo* andmed toetavad Augmentin SRi efektiivsust suure amoksitsilliini MIC-väärtusega (4–8 µg/ml) *S. pneumoniae* põhjustatud haiguste korral. Müügiloo hoidja oli seisukohal, et III faasi uuringute tulemused kinnitavad Augmentin SRi prognoositud efektiivsust kliinilises ravis, ja viitas mitmetele suunistele, mis juurutavad Augmentin SRi kasutamist kliinilises praktikas.

Inimravimite komitee märkis, et selle ravimvormi väljatöötamisel kohaldati farmakokineetika ja farmakodünaamika põhimõtteid, kuid kliinilistele andmetele toetudes ei ole tehtud tegelikku farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsi. Müügiloo hoidja vastas, et Augmentin SR töötati välja vastuseks meditsiinilisele vajadusele vastamiseks (penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* penitsilliini MIC väärtusega ≥ 2 µg/ml eradikatsioon hingamisteede infektsioonide korral) ning et kliiniline arendusprogramm sisaldab farmakokineetika uuringuid, et hinnata tõhustatud farmakodünaamilisi omadusi. Analüüsitud andmed tõendavad SR-ravimvormi kliinilist kasulikkust, moodustades praeguste Augmentin SRi riigisiseste müügilubade teadusliku aluse. Müügiloo hoidja esitas põhjaliku kokkuvõtte analüüsitud peamistest uuringutest ning täiendava selgituse ja andmed, mis toetavad näidustamist keskkonnatekkese kopsupõletiku, ägeda bakteriaalse sinusiidi ja kroonilise bronhiidi ägenemise korral. Müügiloo hoidja järeldas, et Augmentin SR on empiirilise kasutamise korral tõendanud bakterioloogilist ja kliinilist efektiivsust hingamisteede tundlike ja resistentsete patogeenide vastu. Ravim on tõendatult osutunud äärmiselt kasulikuks piirkondades, kus esineb ulatuslikult amoksitsilliini või mitme ravimi suhtes resistentne *S. pneumoniae*, samuti valitud patsientide korral (nt patsiendid, kellel esinevad *S. pneumoniae* isolaadid, mille amoksitsilliin ± klavulaanhape MIC-väärtused on ≤ 4 µg/ml).

Inimravimite komitee tunnustas selle ravimvormi väljatöötamise aluseks olevaid teaduslikke põhjendusi ning teoreetilisi farmakokineetika ja farmakodünaamika kaalutlusi ning asjaolu, et ravim on eranditult ette nähtud penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* tekitatud infektsioonide raviks. Keskkonnatekkese kopsupõletiku näidustust toetati, kuid ägeda bakteriaalse sinusiidi ja kroonilise bronhiidi ägenemise näidustused vajavad täiendavat arutelu. Inimravimite komitee märkis, et ravimvormi 16:1 soovitatav annus on 4 g amoksitsilliini ja 250 mg klavulaanhapet ööpäevas, millest tulenevad seerumikontsentratsioonid on efektiivsed isegi penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* vastu. Seega peaks ravimvorm 16:1 olema efektiivne kõigi näidustuste korral, kus on tõendatud teiste ravimvormide efektiivsus. Et aga kliiniliste uuringute andmed piirduvad peamiselt keskkonnatekkese kopsupõletiku ja kaasnevate haigustega patsientidega, siis piiras inimravimite komitee näidustust keskkonnatekkesele kopsupõletikule. Peale selle tuleb Augmentini kasutada ainult juhtudel, kui on vaja mõlemat komponenti. Et Augmentin SR töötati välja, läbis kliinilised katsed ja kiideti heaks penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* tekitatud infektsioonide raviks, säilitati ravimi määrajate jaoks märkus, et ravimvorm on näidustatud penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* tekitatud või oletatavasti

tekitatud infektsioonide raviks. Inimravimite komitee kiitis lõppkokkuvõttes heaks ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes järgmise ühtlustatud sõnastuse:

„Augmentin on näidustatud sellise keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks täiskasvanutel ja vähemalt 16-aastastel noorukitel, mille haigustekitajaks või arvatavaks haigustekitajaks on penitsilliinresistentne Streptococcus pneumoniae (vt jaotis 5.1).

Arvesse tuleb võtta antibakteriaalsete ravimite asjakohase kasutamise ametlikke suuniseid.”

INTRAVENOOSSE AUGMENTINI RAVIMVORMIDE 5:1 JA 10:1 NÄIDUSTUSED

Intravenoosne Augmentin on näidustatud raskusastme tõttu parenteraalset ravi vajavate infektsioonide korral või juhul, kui patsient ei talu suukaudset manustamist. Välja on töötatud kaks intravenoosset ravimvormi 5:1 ja 10:1, mis võimaldavad amoksitsilliini paindlikku annustamist, säilitades samal ajal asjakohase klavulaanhappe ühikannuse. Müügiloa hoidja esitas võrdlevate ja mittevõrdlevate kliiniliste uuringute ohutuse ja efektiivsuse andmed ning uuritud näidustuste loetelu. Uuringutest ilmnes, et annus 1,2 g (1000/200 mg; ravimvorm 5:1) kolm korda ööpäevas oli üldiselt raviks piisav ja et paljudel juhtudel järgnes intravenoossele ravile suukaudne ravi. Müügiloa hoidja esitas hulgaliselt andmeid Augmentini intravenoosse kasutamise toetuseks, sealhulgas uuringud ja teadusartiklid, mis kinnitasid nii intravenoosse Augmentini kui ka Augmentini järjestikuse intravenoosse ja suukaudse manustamise efektiivsust alumiste hingamisteede infektsioonide korral.

Inimravimite komitee nõustus üldiselt müügiloa hoidja järeldustega, kuid kaalus täiendavaid näidustusi alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonide, kuseteede infektsioonide, günekoloogiliste infektsioonide, naha- ja pehmekoeinfektsioonide, luu- ja liigeseinfektsioonide ja kirurgiliste infektsioonide profülaktika korral ning kiitis ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtetes heaks järgmise ühtlustatud sõnastuse:

- *Kõrva, nina ja kurgu rasked infektsioonid (näiteks mastoidiit, peritonsillaarne infektsioon, epiglotiit ja sinusiit, millega kaasnevad rasked süsteemsed sümptomid)*
- *Kroonilise bronhiidi (asjakohaselt diagnoositud) ägenemine*
- *Keskkonnatekkene kopsupõletik*
- *Tsüstiit*
- *Püelonefriit*
- *Naha- ja pehmekoeinfektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused, raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga*
- *Luu- ja liigeseinfektsioonid, eriti osteomüeliit*
- *Kõhuõõnesisesed infektsioonid*
- *Naissuguelundite infektsioonid.*

Suurte kirurgiliste operatsioonidega kaasnevate infektsioonide profülaktika täiskasvanutel järgmiste operatsioonide korral:

- *seedetrakti operatsioonid*
- *vaagnaõõne operatsioonid*
- *pea- ja kaelapiirkonna operatsioonid*
- *sapiteede operatsioonid.*

4.2 - Annustamine ja manustamisviis

Mitmesugused amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisalduse suhte poolest erinevad Augmentini ravimvormid võimaldavad ravimi määrajal iga komponendi annust varieerida ja valida suukaudse või intravenoosse manustamise vahel. Põhimõtteks on olnud säilitada iga Augmentini ravimvormi korral klavulaanhappe fikseeritud annus, varieerides samal ajal amoksitsilliini kogust vastavalt infektsiooni raskusastmele, infektsioonikohale (ja seega vastavalt tõenäolistele patogeenidele) ning

amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni suhtes tundlike patogeenide kohalikule esinemusele. Et esitada kõigi riikide jaoks ühtlustatud annustamissoovitused, esitatakse iga ravimvormi kohta standardne annus ja suurem annus nii täiskasvanutele kui ka lastele. Suurem annus võib olla asjakohane mõne näidustuste korral ja piirkondades, kus resistentsete organismide esinemus on suurem, sel isegi siis, kui infektsioon ei liigitu raskeks. Seega esineb infektsiooni raskusastmele vastava amoksitsilliini asjakohase ööpäevase koguannuse määratlemisel soovitude mõningat kattuvust, mis võimaldab ravimi määrajal valida patsiendi individuaalsetest vajadustest lähtuvalt (sealhulgas vanus, kehakaal ja neerutalitlus) sobivaima annustamisrežiimi. Laste annustamissoovitused on ühtlustatud pigem kehakaalu kui vanuserühma järgi, välja arvatud väga noorte patsientide alumine vanusepiir. Lihtsustatud ja ühtlustatud on ka annustamist puuduliku neeru- ja maksatalitlusega patsientidele.

Lisati ka märkused ravimvormide kohta, mis sisaldavad 125 mg klavulaanhapet annuse kohta, mille kohaselt juhul, kui tekib vajadus suuremate amoksitsilliini ööpäevaste annuste järele, tuleb kasutada muud Augmentini ravimvormi, et vältida ööpäevas liigse klavulaanhappeannuse manustamist. Allpool on esitatud kõik konkreetse Augmentini ravimvormiga seotud arutlused.

AUGMENTIN 2:1 (SUUKAUDNE) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Ravimvormi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Täiskasvanutel on soovitatav kasutada suuremat annust raskete infektsioonide, sealhulgas kuseteede ja alumiste hingamisteede krooniliste ning korduvate infektsioonide korral. Lastel on suuremad annused soovitatavad keskkõrvapõletiku, sinusiidi, alumiste hingamisteede infektsiooni ja kuseteede infektsiooni korral. Inimravimite komitee nõustus üldiselt kehakaalul põhinevate annustamissoovitustega lastel ning eri annustamisrežiimide kasutamise, võttes arvesse argumenti, et „annustamisrežiimi valik oleneb levinud resistentsusest ja muudest teguritest, nagu infektsiooni raskus”. Uusimate uuringute tulemusi arvesse võttes lisas inimravimite komitee siiski märkuse, et väiksemate annuste kasutamine (2:1 ja 4:1) ei ole asjakohane juhtudel, kui on olemas suurenenud oht, et tõenäolised patogeenid on vähenenud tundlikkusega või resistentsed β -laktaamantibiootikumide suhtes, mille toimet ei vahenda klavulaanhappe inhibeeritavad β -laktamaasid. Ööpäevase annustamise jaotise sisu muudeti, samuti muudeti sõnastust selgemaks. Annustamise kirjeldust muudeti ja lisati annustamisjuhised Augmentini suspensiooni kasutamiseks üle 6-aastastel ja alla 40 kg kaaluvatel lastel. Inimravimite komitee eristas ka 2:1 tabletid (ja lahustuvad tabletid) ning suukaudse suspensiooni pulbri. Kehakaalu alampiir tablettide korral on vähimannuse (250/125 mg kolm korda ööpäevas) korral 40 kg, vanuse alampiiri on praegusele heakskiidetud 2:1 ravimvormi korral 6 eluaastat.

AUGMENTIN 4:1 (SUUKAUDNE) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Alla 2-aastaste laste korral puuduvad kliinilised andmed annustamise kohta suuremates annustes kui 40/10 mg/kg/d. Täiskasvanutel on soovitatav kasutada suuremat annust raskete infektsioonide, sealhulgas kuseteede ja alumiste hingamisteede krooniliste ning korduvate infektsioonide korral. Lastel on suuremad annused soovitatavad keskkõrvapõletiku, sinusiidi, alumiste hingamisteede infektsiooni ja kuseteede infektsiooni korral. Inimravimite komitee nõustus üldiselt kehakaalul põhinevate annustamissoovitustega lastel ning eri annustamisrežiimide kasutamise, võttes arvesse argumenti, et „annustamisrežiimi valik oleneb levinud resistentsusest ja (mõnes liikmesriigis) muudest teguritest, nagu infektsiooni raskus”. Uusimate uuringute tulemusi arvesse võttes lisas inimravimite komitee siiski märkuse, et väiksemate annuste kasutamine (2:1 ja 4:1) ei ole asjakohane juhtudel, kui on olemas suurenenud oht, et tõenäolised patogeenid on vähenenud tundlikkusega või resistentsed β -laktaamantibiootikumide suhtes, mille toimet ei vahenda klavulaanhappe inhibeeritavad β -laktamaasid. Ööpäevase annustamise jaotise sisu muudeti, samuti muudeti sõnastust selgemaks.

AUGMENTIN 7:1 (SUUKAUDNE) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Alla 2-aastaste laste korral puuduvad kliinilised andmed annustamise kohta suuremates annustes kui 45/6,4 mg/kg/d, mille tõttu ei saa selle rühma kohta annustamissoovitusi anda. Täiskasvanutel on soovitatav kasutada suuremat annust raskete infektsioonide, sealhulgas kuseteede ja alumiste

hingamisteede krooniliste ning korduvate infektsioonide korral. Lastel on suuremad annused soovitatavad keskkõrvapõletiku, sinusiidi, alumiste hingamisteede infektsiooni ja kuseteede infektsiooni korral. Inimravimite komitee nõustus üldiselt annustamissoovitustega ning lisas märkuse farmakokineetika ja farmakodünaamika põhimõtteid ning Euroopas valitsevat resistentsust arvesse võtva annustamise kohta.

Ööpäevase annustamise jaotise sisu muudeti, samuti muudeti sõnastust selgemaks. Võeti arvesse olemasolevaid kaks korda ja kolm korda ööpäevas annustamist toetavaid andmeid ning kaks korda ööpäevas annustamise režiimi loeti standardannuseks, kolm korda ööpäevas annustamist käsitleti suurema annusena *eelkõige selliste infektsioonide nagu keskkõrvapõletik, sinusiit, alumiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid raviks*, mis võimaldab ravimi määrajal paindlikult valida kliinilisi ja kohalikke/piirkondlikke tegureid arvesse võttes kõige asjakohasem annustamisrežiim.

AUGMENTIN 8:1 (SUUKAUDNE) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Alla 1 kuu vanustel lastel kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed, mille tõttu ei saa selle rühma kohta annustamissoovitusi anda. Täiskasvanutel on soovitatav kasutada suuremat annust raskete infektsioonide, sealhulgas kuseteede ja alumiste hingamisteede krooniliste ning korduvate infektsioonide korral. Vähemalt 1 kuu vanuste laste korral on suurem annus soovitatav raskemate infektsioonide korral. Inimravimite komitee soovitas eemaldada soovitus kahekordistada ravimvormide 2:1 ja 4:1 annuseid, eelistades selle asemel kasutada klavulaanhappe suhtes suurema amoksisilliini sisaldusega ravimvorme, näiteks ravimvorme 7:1 ja 8:1.

Klavulaanhappe aktsepteeritava suurima ööpäevase annuse konkreetseks nimetamiseks puuduvad toetavad andmed. Et ööpäevast annust 375 mg peetakse tundlikke β -laktamaase piisavalt inhibeerivaks annuseks, siis peeti sellekohast märkust sobivamaks kui suurima ööpäevase annuse nimetamist. Inimravimite komitee nõustus seisukohaga, et klavulaanhappe ööpäevane annus peaks kõikide ravimvormide korral olema 125 mg annuse kohta. Seda ööpäevast standardannust ei tohi ületada ja see on suurim ööpäevane annus, mis tagab Augmentini ohutu kasutamise. Standardannustamine on kolm korda ööpäevas; inimravimite komitee piiras väiksemate annuste kasutamist naha- ja pehmekoeinfektsioonide ning kergekujulise sinusiidi näidustustega.

AUGMENTIN 14:1 (SUUKAUDNE - ES) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Augmentini ravimvorm 14:1 töötati välja konkreetsetel lastel (kehakaaluga alla 40 kg) kasutamiseks juhul, kui on vaja suuremat amoksisilliini annust, kuid klavulaanhappe annus peab jääma samaks. Augmentin ESi annustamissoovitusi toetavad keskkõrvapõletiku uuringutest pärinevad kliinilise ohutuse ja efektiivsuse andmed. Augmentin ESi suspensiooni soovitatakse annustada 90/6,4 mg/kg ööpäevas kahte annusesse jagatuna 12 tunni tagant 10 ööpäeva vältel. Amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni kasutamise kohta alla 3 kuu vanustel lastel puuduvad kliinilised andmed.

AUGMENTIN 16:1 (SUUKAUDNE – SR) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Augmentini ravimvorm 16:1 töötati välja ja seda uuriti konkreetseks näidustamiseks täiskasvanutel ja vähemalt 16-aastastel noorukitel, kui on vaja kasutada klavulaanhappe kontsentratsiooniga võrreldes suuremat amoksisilliini kontsentratsiooni. Augmentin SRi annustamissoovitusi toetavad ulatuslikud kliinilise ohutuse ja efektiivsuse andmed. Augmentin SRil on oluline roll infektsioonide ravis eelkõige riikides ja piirkondades, kus *S. pneumoniae* resistentsuse esinemus on suur. Müügiloa hoidja käsitles annustamisrežiimi ja märkis, et klavulaanhappe poolt bakteriaalsete β -laktamaaside inhibeerimise mehhanism erineb amoksisilliini toimemehhanismist: amoksisilliin on tugev bakteritsiidne aine, mis mõjub ühe või mitme rakumembraani sünteesis osaleva penitsilliini siduva proteiiniga seostudes, klavulaanhape aga on teatavate rakusiseste bakteriaalsete β -laktamaaside konkureeriv pöördumatu toimega inhibiitor ja ennetab nende ensüümide mõjul toimuva amoksisilliini inaktiveerimise. Seega sõltub β -laktamaasi tekitavate organismide efektiivne eradikatsioon amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni abil algsest efektiivsest β -laktamaasi inhibeerimisest klavulaanhappe poolt. Peale selle

toetab β -laktamaasi järgne inhibeeriv toime (PLIE) veelgi järelt, et klavulaanhappe β -laktamaase inhibeeriv toime säilib märkimisväärselt ka siis, kui klavulaanhape ise on seerumist kadunud. Keskkonnatekkese kopsupõletiku ja kroonilise bronhiidi bakteriaalse ägenemise kliinilised uuringud kinnitavad Augmentin SRi efektiivsust β -laktamaasi tekitavate bakterite *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* põhjustatud infektsioonide ravis. Müügiloa hoidja seisukoha järgi kinnitavad olemasolevad andmed, et Augmentin SRi annustamisrežiimi klavulaanhappe sisaldusest piisab bakterite *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* β -laktamaasi vastu täieliku kaitse tagamiseks. Inimravimite komitee nõustus, et klavulaanhappe annus 125 mg kaks korda ööpäevas on asjakohane, et inhibeerida bakterite *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* tekitatavad β -laktamaasid.

AUGMENTIN 5:1 (INTRAVENOOSNE) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Kirurgiliste operatsioonide korral Augmentini intravenoosse profülaktilise manustamise eesmärk on kaitsta patsienti infektsiooniohu perioodil. Selged kliinilised infektsioonisümptomid operatsiooni ajal nõuavad operatsioonijärgset intravenoosset või suukaudset ravi. Inimravimite komitee nõustus ainult ravimvormi 5:1 nimetamise eemaldamisega, sest ravimvorm 10:1 on sobiv alternatiiv. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku, et manustamissagedus üle kolme korra ööpäevas (iga 8 tunni järel) on mõnes liikmesriigis asjakohane, olenevalt infektsiooni või kirurgilise operatsiooni liigist. Inimravimite komitee ei nõustunud ettepanekuga, sest manustamispiirang kolm korda ööpäevas on seotud klavulaanhappe suurima annusega, mida ei tohi ilma kindlate teaduslike tõenditeta ületada.

Infektsioonide raviks ravimvormi 5:1 manustamist iga 12 tunni järel muudeti, enamik kliinilisi uuringuid hindas annustamiskorda kolm korda ööpäevas. Lisaks ei võimalda ravimvormi 5:1 annustamine kaks korda ööpäevas täiskasvanutele (≥ 40 kg) asjakohast farmakokineetikat ja farmakodünaamikat ning 1,2 g intravenoosse annuse farmakokineetilised näitajad ei ole kindlaks määratud. Samas oli 1,1 g amokitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni intravenoosel manustamisel kolm korda ööpäevas $T > MIC$ olemas 40% annustamisintervalli vältel nende patogeenide korral, mille MIC-väärtus oli kuni 4 $\mu\text{g/ml}$. Annustamisrežiimiga kaks korda ööpäevas ei saavuta seetõttu tõenäoliselt suuremate MIC-väärtustega patogeenide eradikatsiooniks vajalikku farmakokineetikat ja farmakodünaamikat. Suuremate MIC-väärtustega patogeenid esinevad rohkem pigem raskemate infektsioonidega patsientidel ja kaks korda ööpäevas toimuv intravenoosne manustamine põhjustada nõrgemaid ravitulemusi. Peale selle muudeti ravimvormi 5:1 annustamist lastele, sest suurema kui 5 mg/kg klavulaanhappe annuse intravenoosne manustamine ei ole soovitatav ja jaotis 4.2 sisaldab juba soovitusi kasutada muid ravimvorme, kui on vaja kasutada suuremaid amokitsilliini annuseid.

AUGMENTIN 10:1 (INTRAVENOOSNE) ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Augmentini intravenoosne profülaktiline manustamine kirurgiliste operatsioonide korral peab kaitsma patsienti infektsiooniohu perioodil. Selged kliinilised infektsioonisümptomid operatsiooni ajal nõuavad operatsioonijärgset intravenoosset või suukaudset ravi. Toetudes argumendile eemaldada ainult 5:1 ravimvormi kasutamine, lisati teave klavulaanhappe annuse suurendamise kohta. Manustamissagedust muudeti, sest see ei tohiks olla suurem kui kolm korda ööpäevas (iga 8 tunni järel) vastavalt klavulaanhappe suurimale annusele, mida ei tohi ilma kindlate teaduslike tõenditeta ületada. Võttes arvesse eelnenud arutelu 12 tunni järel manustamise kohta, muutis inimravimite komitee vastavalt ravimvormi 10:1 intravenoosset annustamist.

SUUKAUDSELE MANUSTAMISELE ÜLEMINEK

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga lisada mitme Augmentini ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastusse võimalus minna intravenooselt manustamiselt üle suukaudsele manustamisele mitme näidustuse korral, kuid leidis, et intravenooselt manustamiselt suukaudsele manustamisele üleminek ei peaks olema seotud konkreetsete näidustustega ja seda tuleks valikuna võimaldada kõigi näidustuste korral. Lisaks leiti, et intravenooselt manustamiselt suukaudsele manustamisele üleminek ravimvormide Augmentin 14:1 (ES) ja 16:1 (SR) korral on väärtuslik võimalus üleminekuks, kui haigustekitaja on või arvatakse olevat penitsilliiniresistentne *S. pneumoniae*, mille korral on vaja jätkata Augmentini-ravi suu kaudu. Sel põhjusel kiitis

inimravimite komitee kõigi Augmentini intravenoosete ravimvormide korral heaks järgmise sõnastuse:

„Ravi Augmentiniga võib alustada intravenoosse ravimpreparaadi kasutamisega ja selle võib lõpule viia asjakohast suukaudset ravimpreparaati kasutades, kui seda peetakse konkreetse patsiendi jaoks asjakohaseks.”

ANNUSTAMINE ERIVAJADUSTEGA PATSIENDIRÜHMADELE

Neerutalitluse häiretega seoses ilmneb avaldatud kirjandusandmetest amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsiooni farmakokineetika kohta, et neerutalitluse häiretega patsientidele manustamisel väheneb mõlema ravimi neerukliirens ning vähenenud neerutalitlus mõjutab rohkem amoksitsilliini kui klavulaanhappe kliirensit. Müügiloa hoidja on seisukohal, et ravimvormide 7:1 ja 8:1 ning intravenoosse ravimvormi 10:1 annustamisrežiimi kohta ei ole piisavalt andmeid, mille alusel saaks kindlaks määrata annustamissoovituse neerutalitluse raskete häiretega (< 30 ml/min) patsientidele. Ravimi määrajal soovitatakse kasutada nende asemel ravimvormi 4:1, mille korral on kirjanduses üksikasjalikult käsitletud klavulaanhappe raviannuseid sellistel juhtudel. Müügiloa hoidja kinnitas, et ravimvormi 4:1 annustamine neerutalitluse häiretega patsientidele on kogu Euroopa Liidus heaks kiidetud. Maksatalitluse häirete korral annustamise kohta ei ole annustamissoovituste esitamiseks piisavalt andmeid; ravimi määrajal soovitatakse annustada ettevaatlikult ja jälgida regulaarselt maksatalitlust. Kõigi ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtte jaotisesse 4.4 lisati hoiatus, et Augmentini määramisel maksatalitluse häiretega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

4.3 - Vastunäidustused

Ravimi omaduste kokkuvõtte vastunäidustuste jaotises määratletakse olukorrad, kus ohutus põhjustel ei tohi patsiendile ravimit manustada. Käsitletud vastunäidustused kehtivad kõigi Augmentini ravimvormide korral. Eelkõige käsitleti mononukleoosi, maksatalitluse raskete häirete või maksapuudulikkuse, suukaudse suspensiooni aspartaamisisalduse ja amoksitsilliini, klavulaanhappe või mis tahes abiaine suhtes ülitundlikkusega seotud vastunäidustusi. Inimravimite komitee leidis, et kõigi β -laktaamide kasutamise vastunäidustus ei ole asjakohane ja on liiga piirav, välistades mitme β -laktaami kasutamise patsientidel, kellele võiks neid ohutult manustada. Sel põhjusel kiideti siin küsimuses ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes heaks järgmine tekst:

„Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või mis tahes abiaine suhtes.

Muust β -laktaamist (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam) tingitud raske kohese ülitundlikkusreaktsiooni (nt anafülaktiline šokk) esinemine anamneesis.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsioonist tingitud ikteruse/maksatalitluse häirete esinemine anamneesis (vt jaotis 4.8).”

4.4 - Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Käesolev jaotis sisaldab üksikasjalikku teavet seisundite ja patsiendirühmade kohta, kelle korral tuleb Augmentini kasutamisel olla ettevaatlik. Kõigi Augmentini ravimvormide suhtes kehtivad samad hoiatused ja ettevaatusmeetmed, välja arvatud mitu konkreetse ravimvormiga seotud märkust nagu intravenoosse ravimvormiga seotud märkused Augmentini naatriumi- ja kaaliumisisalduse kohta. Eelkõige käsitleti neerutalitluse häirete, kristalluuria, seennakkuste superinfektsiooni ja ägeda üldise eksantematoosse pustuloosiga (AGEP) seotud hoiatusi ja tehti ühtlustatud sõnastuse ettepanekuid. Müügiloa hoidja vaatas läbi ka mõne liikmesriigi ravimi omaduste kokkuvõtetes olnud täiendavad märkused. Enamik märkusi oli juba ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatud või siis puudusid neid toetavad tõendavad andmed. Käsitleti eakate patsientide (> 60 a) ravi, amoksitsilliini võimalikku mõju glükoositestidele, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni ja antigeenitesti Platelia *Aspergillus* valepositiivset tulemust ravi vältel. Lõpptulemusena kiitis inimravimite komitee heaks ühtlustatud sõnastuse, mis lisatakse ühtlustatud ravimite omaduste kokkuvõtetesse.

4.5 - Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed kehtivad kõigi Augmentini ravimvormide korral. Amoksitsilliin eritub nagu muudki beetalaktaam-antibiootikumid peamiselt neerude kaudu ja seda ei metaboliseeri CYP450-ensüümid; klavulaanhape metaboliseerub osaliselt maksas ja eritub peamiselt muutmata kujul uriiniga. Sel põhjusel on metaboolsed koostoimed muude ravimitega, mis võiksid märkimisväärselt mõjutada kummagi toimeaine kontsentratsiooni, tõenäoliselt kliiniliselt väheolulised. Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja tehtud üksikasjaliku kirjandusallikate ja olemasolevate andmete analüüsi ning nõustus suukaudseid antikoagulante käsitleva tekstiga, kuid nõudis, et müügiloa hoidja lisaks märkuse koostoime kohta metotreksaadiga. Inimravimite komitee nõustus selgesõnalise märkusega, et probenetsiidi ja Augmentini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Hinnati teadusandmeid suukaudsete kontratseptiivide ja Augmentini koostoimet käsitleva märkuse lisamiseks, kuid Augmentini ja suukaudsete kontratseptiivide koostoime andmed on puudulikud.

4.6 - Rasedus ja imetamine

Jaotise teave kehtib kõigi Augmentini ravimvormide kohta. Inimravimite komitee võttis teadmiseks heakskiidetud tekstide üksikasjaliku analüüsi ja sõnastuse ettepaneku ning jõudis lõppkokkuvõttes järeldusele, et raseduse ajal tuleks Augmentini kasutamist vältida, välja arvatud juhul, kui arst peab seda vältimatult vajalikuks, ning et amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni tuleb imetamise ajal kasutada ainult pärast raviarsti tehtud kasulikkuse ja riski suhte analüüsi. Inimravimite komitee kiitis heaks ühtlustatud sõnastuse, mis lisatakse ühtlustatud ravimite omaduste kokkuvõtetesse.

4.7 - Toime reaktsioonikiirusele

Inimravimite komitee leidis, et kõigi Augmentini ravimvormide korral võivad tekkida soovimatud toimed, ja lisas ühtlustatud ravimite omaduste kokkuvõtete soovitusel.

4.8 - Kõrvaltoimed

Viimastel aastatel on müügiloa hoidja välja töötanud ohutussignaali tuvastamise ennetava menetluse. Menetlus seisneb oluliste üksikjuhtumite, kõrvaltoimete koondandmete ja avaldatud meditsiinikirjanduse läbivaatamises. Inimravimite komitee nõudis, et esinemissageduse andmeid kasutatakse kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunistega, ning soovitas esinemissagedusi kirjeldava sissejuhatusel lisamist. Esinemissageduste sõnastus peab olema kooskõlas ajakohastatud kvaliteediuringu andmete (QRD) vormidega ja esinemissagedused tuleb esitada tabelis. Inimravimite komitee kiitis heaks jaotise ühtlustatud sõnastuse.

4.9 - Üleannustamine

Inimravimite komitee soovitas lisada ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse järgmised märkused:

„Üleannustamise sümptomid

Esineda võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliini kristalluuriat, mis võib mõnel juhul põhjustada neerupuudulikkust (vt jaotis 4.4).

Neerutalitluse häirete või suuri ravimiannuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krambid.

Teadete kohaselt võib amoksitsilliin peamiselt suurtes kogustes intravenoossel manustamisel sadestuda põiekateetrisse. Kateetri läbitavust tuleb regulaarselt kontrollida (vt jaotis 4.4).

Intoksikatsiooni ravi

Seedetrakti sümptomite ravi on sümptomaatiline, tähelepanu tuleb pöörata vedeliku/elektroliitide tasakaalu säilitamisele.

Amokitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni saab vereringest kõrvaldada hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 - Farmakodünaamilised omadused

See jaotis on antibakteriaalsete ravimite korral eriti oluline. Müügiloa hoidja ajakohastas Augmentini ravimi omaduste kokkuvõtteid vastavalt inimravimite komitee koostatud antibakteriaalsete toimeainete väljaarendamise suunistele. Ettepanekuid tehti iga alajaotise kohta („Toimemehhanism”, „Resistentsusmehhanism”, „Farmakokineetika ja farmakodünaamika suhe” ning „Tundlikkuse ja resistentsuse piirväärtused”). EUCASTi piirväärtusi tuleb kasutada täpselt EUCASTi esitatud kujul ja kõigi ravimvormidega seotud patogeene loetelu piirati ühtlustatud näidustuste puhul asjakohaste patogeene loeteluga. Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise lause, mille kohaselt võib ravimvormi Augmentin ES (14:1) ja SR (16:1) kasutada bakteri *S. pneumoniae* raviks vähenenud penitsilliinitundlikkuse korral heakskiidetud näidustuste jaoks:

„Käesolev amokitsilliini/klavulaanhappe kombinatsioon on asjakohane penitsilliinresistentse bakteri Streptococcus pneumoniae tekitatud infektsioonide raviks ainult heakskiidetud näidustuste korral (vt jaotis 4.1).”

5.2 - Farmakokineetilised omadused

Müügiloa hoidja käsitles kõigi olemasolevate Augmentini ravimvormide farmakokineetilisi omadusi toimeainete sisalduse suhete rühmade järgi. Andmed on ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtete vastavatele jaotiste aluseks. Koostati ka amokitsilliini ja klavulaanhappe imendumise, jaotumise, ainevahetuse ja eritumise kokkuvõtteid kummagi aine kohta eraldi ja mõlema kohta koos. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga. Inimravimite komitee kiitis lõppkokkuvõttes heaks ühtlustatud ravimite omaduste kokkuvõtete jaoks ettenähtud ühtlustatud sõnastuse.

5.3 - Prekliinilised ohutusandmed

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja esitatud kõnealuse jaotisega seotud erinevate andmete kokkuvõtte ning kiitis heaks ühtlustatud teksti.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

Jaotised 1, 2 ja 3 tuleb täita riigi tasandil. Ka jaotised 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 ja 6.5 tuleb täita riigi tasandil. Jaotises 6.6 märgitakse, et jäätmematerjali käitlemise erinõuded puuduvad.

PAKENDI INFOLEHT JA KASUTAMISE KATSETAMINE

Ravimi omaduste kokkuvõttega seoses esitatud muudatused kajastusid pakendi infolehes, kui see oli patsientide jaoks asjakohane. Tehti ka pakendi infolehe täielik kvaliteedihindamine (*PIQ review*) ja pakendi infolehte muudeti vastavalt. Hinnati võimalust murda Augmentin SRi tabletid lihtsamaks neelamiseks pooleks ja kiideti see heaks. Tehti täieulatuslik ja põhjalik pakendi infolehe kasutamise katsetamine ning inimravimite komitee leidis, et kaks esitatud loetavuskatse aruannet koos kokkuvõtlike aruannetega on aktsepteeritavad.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;

- müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Augmentini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.