

**LIITE II**

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET  
VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN  
MUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ AUGMENTIN JA MUITA NIMIÄ (KATSO LIITE I)

Augmentin on vakiintunut ja laajalti käytetty bakteereja tuhoava yhdistelmävalmiste, joka koostuu puolisynteettisestä antibiootista amoksisilliini (amoksisilliinitrihydraatti-muodossa) sekä  $\beta$ -laktamaasin inhibiittorista klavulaanihappo (kaliumsuolana). Amoksisilliini/klavulaanihappo kehitettiin alun perin sellaisen suun kautta annettavan laajaspektrisen antibiootin tarpeeseen, joka kattaisi  $\beta$ -laktamaasia tuottavat patogeenit. Augmentinin suun kautta otettavia muotoja on ollut saatavilla maailmanlaajuisesti vuodesta 1981 ja suonensisäisesti otettava muoto vuodesta 1984. Vuosien aikana amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhdetta on vaihdeltu tarpeen mukaan annostuksen kätevytyden parantamiseksi ja hoidoksi vakavampiin ja vastustuskykyisten organismien aiheuttamiin infektioihin. Amoksisilliini toimii inhiboimalla transpeptidasi-entsyymien, joka on vastuussa peptidoglykaanin linkittämisestä bakteerien soluseinään, heikentämällä soluseinää ja saamalla solun turpoamaan ja puhkeamaan. Koska  $\beta$ -laktamaasi saa helposti amoksisilliinin liukenemaan veteen, Augmentin sisältää myös  $\beta$ -laktamaasin inhibiittorin, klavulaanihapon, joka suojaa amoksisilliinia hajoamiselta ja laajentaa bakteerintorjuntaspektriä moniin bakteereihin, jotka normaalisti ovat vastustuskykyisiä penisilliinille ja kefalosporiineille.

Suuri määrä eri Augmentin-muotoja, joissa amoksisilliinin suhde klavulaanihappoon on yhä suurempi, on hyväksytty suun kautta (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 ja 16:1) ja ruoansulatuskanavan ulkopuolelta (5:1 and 10:1) otettavaksi aikuisilla ja lapsilla. Kaikki EU-hyväksynät on saatu kansallisten rekisteröintien kautta, mistä on seurannut joukko eroja tuotetiedoissa, erityisesti Käyttöaiheet- ja Annostus-osissa ja siksi käynnistettiin lausuntomenettely valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamiseksi EU:n alueella. Myyntiluvan haltija käsitteli ja arvioi useita käyttöaiheita myyntiluvan haltijan GDS-tietojen, julkaistujen tietojen, kirjallisuuden, asiaankuuluvien tutkimusten ja vallitsevan kliinisen käytännön valossa. Eri jäsenvaltioissa hyväksytyille muodoille tehtiin hyöty-riskiarviointi niissä jäsenmaissa vallitsevien vastustuskykyrakenteiden, joissa valmistetta myydään, suhteen. Lääkevalmistekomitean tekemä hyöty-riskiarvio ei käsitellyt näiden valmisteiden käyttöä muilla markkinoilla, missä vallitsevana voivat olla toisenlaiset vastustuskykyrakenteet.

Myyntiluvan haltija tarjosi perustelut amoksisilliini-klavulaanihapposuhteen mukaan ryhmitellyille muodoille riippumatta vahvuuksista tai lääkemuodoista suhderyhmien sisällä. Valmisteyhteenvedon osille 4.1 ja 4.2 ehdotettua tekstiä saman amoksisilliini-klavulaanihapposuhteen muodoille käsitellään järjestyksessä alkaen suhteesta 2:1 suurimman suun kautta otettavan suhteen 16:1 kautta suonensisäisesti otettavaan suhteeseen 10:1. Muille valmisteyhteenvedon ja pakkauselosteen osille ehdotettu teksti soveltuu kaikkiin muotoihin suhteesta riippumatta, jollei toisin selvästi todeta. Arvioinnin aikana tunnistettiin avoimia kysymyksiä, joita myyntiluvan haltijan pitää käsitellä.

## 2.1 Kriittinen arviointi

### Osa 4.1 – Käyttöaiheet

Menettelyn alussa ennen yhdenmukaistamista eri suhteiden käyttöaiheet ryhmiteltiin seuraavasti:

- Alhaisen suhteen suun kautta otettavat muodot (2:1, 4:1 ja 7:1), jotka on hyväksytty suurin piirtein samoille käyttöaiheille.
- Kaksi suonensisäisesti otettavaa suhdetta (5:1 and 10:1), jotka on hyväksytty samoille käyttöaiheille.
- Augmentin ES (Extra Strength) ja Sustained Release (SR), jotka on kehitetty erityisiin, vastustuskykyisiin patogeeneihin liittyviin, kliinisiin tarpeisiin. Nämä käyttöaiheet poikkeavat alhaisempien suhteiden muotojen käyttöaiheista.
- 8:1-suhteen muodot, yleiseen käyttöön munuaisten toiminnan osalta normaaleilla henkilöillä, hyväksytty vain Ranskassa omiin käyttöaiheisiin.

## USEILLE ERI AUGMENTIN-MUODOILLE YHTEISET KÄYTTÖAIHEET

### Tonsilliitti

Myyntiluvan haltija myönsi, että Augmentin ei ole ensimmäinen valinta akuutin streptokokkitonsilliitin hoitoon. Sitä kuitenkin suositellaan vaihtoehtoiseen hoitoon sellaisille potilaille, joilla on ollut useita streptokokkitonsilliittitapauksia, koska Augmentinin on osoitettu hävittävän streptokokin tehokkaasti nenänielusta. Siksi myyntiluvan haltija katsoi, että Augmentin on tehokas hoito toistuvaan tonsilliittiin, koska se on tehokas ja laajasti käytetty ylähengitystieinfektioihin yleensä ja lisäksi aktiivinen grampositiivisia ja gramnegatiivisia kokkibakteereja ja anaerobisia bakteereja vastaan. Lisäksi klavulaanihappo suojaa amoksisilliinia inaktivoitumiselta tapauksissa, joissa infektiot voivat olla useiden eri mikrobien aiheuttamia tai kun läsnä voi olla beetalaktamaasia tuottavia ei-patogeenisiä mikrobeja. Lääkevalmistekomitea totesi, että tonsilliitti/kurkkumätä ja komplisoitumattomat sivuontelon tulehdukset ovat usein virusten aiheuttamia, ja silloin kun aiheuttaja on bakteeri, se on yleisimmin *S. pyogenes*, joka on aina altis penisilliinille ja pitää hoitaa pelkällä amoksisilliinilla tai penisilliinillä. Toistuvan tonsilliitin hoito Augmentinilla perustuu oletukseen, että muut nielun bakteerit erittävät betalaktamaaseja ympäristöön ja inaktivoivat suojaamattomat penisilliinit. Lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevat todisteet eivät riitä, jolleivät kliiniset tiedot tue niitä, ja poisti tämän käyttöaiheen kaikilta muodoilta.

### Verenmyrkytys

Lääkevalmistekomitea vaati verenmyrkytys-käyttöaiheen poistamista yleisesti, koska verenmyrkytyksen alue on hoidettava riittävästi ja siksi tämä käyttöaihe ei ole hyväksyttävissä. Myyntiluvan haltija suostui poistamaan verenmyrkytys-käyttöaiheen kaikista suun kautta otettavien ja ruoansulatuskanavan ulkopuolelta annettavien muotojen valmisteyhteenvedoista.

## AUGMENTIN-SUHTEILLE 2:1, 4:1, 7:1 JA 8:1 (SUUN KAUTTA OTETTAVAT) YHTEISET KÄYTTÖAIHEET

Myyntiluvan haltija ehdotti Augmentin-suhteille 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 yhteisiä käyttöaiheita ja niitä käsitellään yhdessä. Eri annostusohjelmien ekvivalenssi on vahvistettu satunnaistetuilla kliinisillä kokeilla aikuisilla useista avosyntyisistä tartunnoista sekä lapsilla.

### Sukupuoli- ja virtsateiden infektiot

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä yleinen käyttöaihe ei ole hyväksyttävä, koska sen enempää amoksisilliini/klavulaanihappo kuin amoksisilliini ei ole tällä hetkellä käyttöaiheinen *N. gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamiin tauteihin. Arvioituaan myyntiluvan haltijan vastauksia lääkevalmistekomitea myönsi, että Augmentin on sopiva lääke väitettyihin käyttöaiheisiin virtsarakon tulehdus ja munuaisaltaan ja munuaiskudoksen tulehdus. Vaikka monet virtsateiden kannalta tärkeät patogeenit osoittavat tason > 10 % vastustuskykyä Augmentinille, sitä pidetään sopivana vaihtoehtona, koska kaikki tämän käyttöaiheen mikrobeja tuhoavat aineet jakavat ongelman ja valinta niiden välillä riippuu potilaasta ja tautitilanteesta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi käyttöaiheet "*Virtsarakkotulehdus*" ja "*Virtsatietulehdus*".

### Intra-abdominaalinen verenmyrkytys

Amoksisilliinia/klavulaanihappoa ei suositella intra-abdominaaliseen verenmyrkytykseen. Empiirisen bakteereja tuhoavan hoidon on annettava laajaspektrinen suoja sekä aerobisia että anaerobisia patogeeneja vastaan. Augmentinilla on sopiva PK/PD, joka ennustaisi kliinistä tehokkuutta grampositiivisia ja monia gramnegatiivisia patogeeneja vastaan, mukaan lukien anaerobiset patogeenit, ja se tunkeutuu hyvin vatsakalvoon. Nämä ominaisuudet tekevät siitä sopivan antibiootin intra-abdominaalisiin infekttioihin. Lääkevalmistekomitea vahvisti myyntiluvan haltijan tiedot ja perustelut, erityisesti intra-abdominaalisten infektioiden monimikrobisen luonteen, ja Augmentinin viimeaikainen käyttö kontrolloiduissa kokeissa tukee Augmentinin käyttöä sekä ensimmäisessä empiirisessä suonensisäisessä hoidossa että jatkettussa suun kautta otetussa hoidossa, kun on vaihdettu pois suonensisäisestä hoidosta. Tätä tukevat lisäksi useat ohjeistukset ja lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan käyttöaiheen: "*Intra-abdominaaliset infektiot*" Augmentinin suonensisäisesti otettaville muodoille.

### Ylähengitystien infektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille kliiniset kokeet, joissa verrataan amoksisilliini/klavulaanihapon eri annostusten tehoa toistuvaan tonsilliittiin, ja että useissa kansallisissa ohjeistuksissa suositeltiin Augmentinin tai penisilliinin + beetalaktaamin inhibiittorin käyttöä ensisijaisena hoitona äkilliseen välikorvan tulehdukseen (AOM), joka yleensä on bakteerien aiheuttama superinfektio, johon liittyy märkivää tai mikromärkivää välikorvan nestettä. Aikuisilla AOM on harvinainen, mutta siihen liittyvät bakteerit ovat samat kuin lapsilla eikä hoitovaihtoehtoisissa ole eroja. Suositeltu hoito on amoksisilliini/klavulaanihappo, erityisesti, jos mitään bakteriologisia mittareita ei ole käytettävissä. Muihin kuin AOM-infektioihin ei yleensä suositella antibioottihoitoa ensihoidoksi. Kaikkiaan käyttöaihe on hyvin perusteltu ja lääkevalmistekomitea päätti, että se pitäisi rajoittaa muotoon ”*äkillinen välikorvan tulehdus*”.

### Alahengitystien tulehdukset ja akuutti bronkiitti

Ohjeistuksen mukaan antibioottihoitoa pitäisi harkita alahengitystien tulehduksista kärsivillä potilailla seuraavissa tilanteissa: epäilty tai varma keuhkokuume, tietyt kroonisen keuhkohtaumataudin pahenemiset, kuumeiset yli 75-vuotiaat potilaat, sydämen toimintahäiriöt, diabetes mellitus ja vakava neurologinen häiriö. Nämä käyttöaiheet on hyväksytty kaikissa EU-maissa ja Augmentin on hyväksytty tehokkaaksi hoidoksi useissa kansallisissa ohjeistuksissa. Lasten akuutin bronkiitin osalta ohjeistuksissa todetaan, että keskimääräiselle potilaalle, jolla on komplisoitumaton alahengitystien tulehdus eikä epäilyä keuhkokuumeesta, antibiootisesta ensihoidosta ei ole osoitettu olevan hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna. Cochrane-yhteenvedossa todetaan, että akuutista bronkiitista kärsiville potilaille hoidosta on vaatimaton hyöty, joka on kuitenkin hoidon haittavaikutuksia pienempi. Lääkevalmistekomitea katsoi, että useimmat akuutin bronkiitin tapaukset ovat virusperäisiä ja että systemaattinen tarve antibioottille on kyseenalainen. Myyntiluvan haltija suostui poistamaan käyttöaiheen akuutti bronkiitti, koska sanamuoto ”*Akuutit (pätevästi diagnosoidun) kroonisen bronkiitin pahenemiset*” heijastaa käyttöaihetta paremmin.

### Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että amoksisilliini/klavulaanihappo on arvioitu komplisoitumattomissa ihon ja pehmytkudoksen infektioiden, mukaan lukien tilat kuten haavatulehdus, märkiminen, selluliitti, paiseet ja märkärupi. Useita, sekä aikuisilla että lapsilla tehtyjä tutkimuksia on suoritettu ihon ja pehmytkudoksen infektioiden. Sidekudoksen tulehduksen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että tyypilliseen ruusutautiin tai sidekudoksen tulehdukseen pitäisi kuulua streptokokkia vastaan toimiva antibiootti, ja katsoi siksi, että amoksisilliini/klavulaanihappo voi olla vaihtoehto komplisoitumattoman ihon tai pehmytkudoksen infektioiden hoidossa. Eläinten puremien osalta suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolelta otettavan antibiootin antaminen riippuu haavan syvyydestä ja vakavuudesta sekä pureman iästä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi, että amoksisilliini/klavulaanihappo on laajalti käytetty ensihoito eläinten puremiin ja hyväksyi siksi seuraavan tekstin: ”*Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, erityisesti sidekudoksen tulehdus, eläinten puremat ja vakava hammasmätä, johon liittyy leviävä sidekudoksen tulehdus*”.

### Luun ja nivelten infektiot

Luuinfektiot edustavat diagnostista ja hoidollista haastetta, koska useat ulkopuoliset ja sisäiset tekijät vaikuttavat luun/nivelen infektioiden alkamiseen. Myyntiluvan haltija ei toimittanut mitään tätä käyttöaihetta tukevia tietoja, mutta ehdotti tämän käyttöaiheen uudelleenluokittelemista luutulehdukseksi tarjoten laajat perustelut, mukaan lukien PK/PD-tietojen käsittelyn. Luutulehduksen hoidon tueksi komitealle toimitettiin tiedot muutamasta sadasta potilaasta ja yhteenvedoista kliinisistä tiedoista. Turvallisuustiedot osoittavat, että pitkitetty hoito ei lisää haittavaikutusten määrää tai vakavuutta verrattuna lyhyisiin hoitajaksoihin. Hoidon sopivasta kestosta ei ole yksimielisyyttä, koska on tärkeää ottaa huomioon muut tekijät kuten infektioiden laajuus, patogeenin tyyppi, kliininen vaste ja mahdolliset riskitekijät. Nykyisissä valmisteyhteenvedoissa todetaan kuitenkin vain, että yli 14 päivän hoitoa saavia potilaita pitäisi seurata tarkasti. Myyntiluvan haltija katsoi, että Augmentin-hoito luutulehdukselle pitäisi aloittaa ruoansulatuskanavan ulkopuolelta annettavana ja vaihtaa sen jälkeen suun kautta otettavaan. Augmentin katsotaan sopivaksi luutulehduksen hoitoon, koska sillä on sopivat PK/PD-ominaisuudet, se on tehokas MSSA-infektiota ja gramnegatiivisia bakteereja (epäiltyjä

eristettyjä kantoja) vastaan ja suojaa myös anaerobisilta bakteereilta useiden eri mikrobien aiheuttamassa infektiossa. Suonensisäisesti ja suun kautta otettavat muodot mahdollistavat vaihdon tai peräkkäisen hoidon, joka alkaa suonensisäisellä ja jatkuu suun kautta otettavalla hoidolla. Lääkevalmistekomitea hyväksyi argumentit ja oli samaa mieltä siitä, että Augmentin sopii tähän käyttöaiheeseen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan käyttöaiheen:

*”Luun ja nivelten infektiot, erityisesti luutulehdus.”*

Käsittelyssä keskityttiin myös hoidon kestoon ja lääkevalmistekomitea kannatti valmisteyhteenvedon osan 4.2 muuttamista. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan tekstin:

*”Hoidon kesto pitäisi määrittää potilaan vasteen mukaan. Jotkin infektiot (esim. luutulehdus) vaativat pitempiä hoitajaksoja. Hoito ei saisi ylittää 14 päivää ilman uudelleenarviointia. Katso jatketusta hoidosta myös osa 4.4.”*

### **KÄYTTÖAIHEET AUGMENTININ 2:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

2:1-suhteesta on tullut vakiintunut annostelutapa monessa maassa ja sitä on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa, joista monet ovat riippumattomien tutkimusryhmien ja henkilöiden suorittamia. Tiedot ovat suurelta osin laajasta julkaistusta kirjallisuudesta ja sisältävät vertailevia tietoja muiden bakteereja tuhoavien lääkkeiden suhteen monesta eri infektiosta, jotka ovat Augmentinin käyttöaiheita. Myyntiluvan haltija tarjosi yhteenvedon tällä hetkellä hyväksytyistä käyttöaiheista ja käsitteli kutakin käyttöaiheoryhmää viitaten kliiniseen kehittelyyn, tutkimuksiin ja ohjeistuksiin. Tärkeimpiä Augmentinin 2:1-suhteen osalta käsiteltäviä käyttöaiheita ovat sukupuoli- ja virtsateiden infektiot, hengitystieinfektiot ja ihon ja pehmytkudoksen infektiot. Myyntiluvan haltija käsitteli myös 2:1-suhteen PK/PD-tietoja ilmoittaen, että MIC-arvon ylittävä aika (T>MIC) määrittää beetalaktaamiantibioottien tehoa.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli 2:1-suhteen käyttöaiheita ottaen huomioon taudinaiheuttajien kasvavan vastustuskyky-spektrin ja aliannostuksen riskin bakteereja tuhoavassa hoidossa, kun MIC-arvot kasvavat ja bakteerien vastustuskyky kehittyy. Penisilliinille vastustuskykyisten kantojen kehittymisen rakenne sekä nykyinen vastustuskykytaso vaihtelee suuresti kautta Euroopan ja on vaihdellut myös ajan suhteen. Lisäksi penisilliinin vastustuskyvyn välimuotojen määrä pitäisi myös ottaa huomioon, koska se luo tarpeen suuremmille amoksisilliinipitoisuuksille. Joissakin maissa sen sijaan vastustuskyvyn taso ei ole muuttunut ajan mukana ja avosyntyisissä hengitystieinfektioissa ja veressä esiintyvissä *S. pneumoniae* -kannoissa ei ole havaittu vastustuskyvyn kasvua. Tämä viittaa siihen, että alhaisemmat amoksisilliiniantokset, joita käytetään joissakin tällä hetkellä hyväksytyissä hoito-ohjelmissa, ovat sopivia. Myyntiluvan haltija katsoi johtopäätöksensä, että PK/PD-tiedot tukevat 2:1-suhteen suun kautta otettavan muodon käytön jatkamista ja että se on edelleen tehokas monia patogeeneja vastaan.

Ehdottaessaan sarjaa yhdenmukaistettuja käyttöaiheita 2:1- ja 4:1-suhteille myyntiluvan haltija on ottanut huomioon kliiniset tiedot, T>MIC-arvot, paikalliset ja kansalliset ohjeistukset sekä julkaistut kirjoitukset vertaisarvioituissa aikakauslehdissä. Eri suhteet tarjoavat lääkkeen määrääjälle vaihtoehtoja infektioiden hoidossa infektion luonteen, asiaankuuluvien potilastekijöiden ja myös todennäköisen patogeenin paikallisen tai alueellisen vastustuskyvyn mukaan. Aika MIC-arvon yläpuolella (T>MIC) on yksi tärkeimmistä beetalaktaamiantibioottien tehon määrittäjästä. Tämä on osoitettu *in-vitro* -tutkimuksissa sekä useissa *in-vivo* -eläinmalleissa ja vahvistettu kliinisten kokeiden tiedoilla. *S. pneumoniae* -bakteerin vastustuskyky amoksisilliinille on tällä hetkellä alhainen useissa jäsenvaltioissa ja useimmilla MIC  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ . PK/PD-analyysit ennustavat, että Augmentinin suulliset otettavat 2:1-suhteen muodot (250/125 mg) kolmesti päivässä annettuna saavuttaisivat maksimitehon *S. pneumoniae* -kantoja vastaan, kun amoksisilliinin tai amoksisilliinin/klavulaanin hapon MIC  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ , kun taas 4:1-suhde (500/125mg) kolmesti päivässä annettuna olisi tehokas kantoja vastaan, kun MIC  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ . Julkaistut amoksisilliinin PK/PD-tiedot tukevat siksi Augmentinin suun kautta otettavien muotojen 250/125 mg:n (2:1) annosten kolmesti päivässä annettuna ja 500/125 mg:n annosten (4:1) kolmesti päivässä annettuna jatkuvaa tehoa monia patogeeneja vastaan.

Lisäksi tarvitaan vain pieni klavulaanihapon pitoisuus (0,12 mg/l) palauttamaan näiden eristettyjen kantojen herkkyys amoksisilliinille. Klavulaanihapon yksikköannos (125 mg) 2:1- ja 4:1-suhteille on sama kuin Augmentinin muille suun kautta otettavilla muodoille, koska se on riittävä inhiboimaan kohteena olevat beetalaktamaasit. Siksi klavulaanihapon päiväannos riippuu annostiheydestä eikä muodosta. Myyntiluvan haltija totesi johtopäätöksensä, että kaikki tieteelliset todisteet, kliiniset tiedot,  $T > MIC$ -arvot, ohjeistukset ja julkaisut osoittavat, että Augmentinin 2:1- ja 4:1-suhteet ovat tehokkaita useissa eri käyttöaiheissa ja tarjoavat asianmukaisen kliinisen suojan tärkeimpiä näihin infektioihin liittyviä patogeeneja vastaan. 2:1-suhteen saatavuuden ansiosta lääkäreillä on arvokas laajaspektrinen antibiootti, joka sopii useiden eri bakteeri-infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla, erityisesti alueilla, jossa kohdeorganismien vastustuskykytasot tälle suhteelle ovat edelleen alhaiset. Vastaavasti 4:1-suhde on vakiintunut lääkitysmuoto, joka tarjoaa arvokkaan vaihtoehdon lievistä kohtalaiseen vaihtelevien samoin kuin vakavampien infektioiden hoitoon alueilla, missä bakteerien vastustuskyky ei ole merkittävä ongelma.

Lääkevalmistaja katsoi, että klavulaanihapon tunnettujen haittavaikutusten sekä tämän beetalaktamaasin inhibiittorin PK/PD-profiilin johdosta 125 mg:n annosta kolmesti päivässä annettuna ei pitäisi ylittää. Siten amoksisilliinin maksimipäiväannos 2:1-suhteella on 750 mg. Tietojen mukaan tämä päiväannos sopii patogeeneille, joilla  $MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ , ts. patogeeneille, joilla aika yli MIC-arvon  $\geq 40\%$ . Siten 2:1-suhde sopii alueille, joilla ei yleensä ole merkittäviä ongelmia penisilliinille vastustuskykyisten pneumokokki-kantojen kanssa. Lääkevalmistekomitea ilmaisi huolensa sellaisten mahdollisten tulevien hajautettujen menettelyiden/ tunnistamismenettelyjen suhteen, joissa jäsenvaltioita, joissa ei ole 2:1-suhdemuotoa ja joilla on ongelmia penisilliinille vastustuskykyisten pneumokokki-kantojen kanssa, pyydetäisiin hyväksymään ne. Tätä tilannetta ennakoiden lääkevalmistekomitea totesi, että:

*”Kaikki Augmentin-muodot eivät sovi käytettäväksi kaikissa EU-maissa.. Missä tahansa EU:n jäsenvaltiossa käytettävän muodon valinta pitää räätälöidä tietyn tyyppisten bakteerien vastustuskyvyn mukaan, ja se vaihtelee EU-maiden välillä ja väistämättä muuttuu ajan mukana. Siksi kaikkia tulevia Augmentin-muotojen myyntilupahakemuksia pitäisi tukea keskustelemalla kyseisten muotojen sopivuudesta asianomaisissa jäsenvaltioissa. Erityisesti pitäisi keskustella pneumokokille vastustuskykyisten penisilliinikantojen vallitsevuudesta asianomaisissa jäsenvaltioissa ja hakemuksen kohteena olevien muotojen luovuttamien amoksisilliiniannosten riittävydestä näiden organismien käsittelyssä. Esimerkiksi 250/125 mg:n tabletit eivät sovi käytettäväksi missään EU:n jäsenvaltiossa, jossa penisilliinille vastustuskykyinen *Streptococcus pneumoniae* -kanta on yleinen. Tämä johtuu siitä, että tämän muodon luovuttama amoksisilliinin päiväannos (750 mg) ei ole riittävä näiden bakteerien käsittelyyn. Lisäksi ei ole suositeltavaa hankkia suurempaa amoksisilliinin päiväannosta kaksinkertaistamalla annettujen 250/125 mg:n tablettien määrä, koska tästä seuraisi tarpeettoman suurien klavulaanihappoannosten antaminen. Siksi pitäisi valita vaihtoehtoinen Augmentin-muoto.”*

CHMP tutustui myös keskusteluun suhteille 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 yhteisistä käyttöaiheista ja hyväksyi seuraavan sanamuodon yhdenmukaistetuille valmisteyhteenvedoille:

- *Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)*
- *Virtsarakon tulehdus*
- *Pyelonefriitti*
- *Ihonalainen sidekudoksen tulehdus*
- *Eläinten puremat*
- *Vakava hammasmätä, johon liittyy leviävä sidekudoksen tulehdus*

#### **KÄYTTÖAIHEET AUGMENTININ 4:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

Tähän mennessä 4:1-suhde on hyväksytty laajasti Euroopassa ja vuoden 1984 hyväksyntää kolmelle päivittäiselle annokselle tukivat kliiniset tutkimukset lapsilla ja aikuisilla. Myyntiluvan haltija ilmoitti voimassa olevat käyttöaiheet ja käsitteli erityisesti käyttöaiheita sukupuoli- ja virtsateiden infektiot,

vatsainfektiot, hengitystieinfektiot ja ihon ja pehmytkudoksen infektiot siteeraten useita kliinisiä tutkimuksia ja oheistuksia, joissa suositellaan 4:1-suhteen käyttöä. Myyntiluvan haltija totesi johtopäätöksensä, että 4:1-suhteella hoito on perusteltua pyydetyille käyttöaiheille ja tarjoaa potilaille ja lääkäreiden määrääjille arvokkaan vaihtoehdon lievistä kohtalaiseen vaihtelevien samoin kuin vakavampien infektioiden hoitoon alueilla, missä bakteerien vastustuskykyä ei pidetä merkittävänä ongelmana. Myyntiluvan haltija käsitteli 2:1-suhteen puolesta esitettyjä argumentteja ja katsoi, että 4:1-suhteen suun kautta otettavat muodot tehoavat moniin patogeeneihin ja että niiden käyttö on perusteltua.

Lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä myyntiluvan haltijan pääjohtopäätöksen kanssa. Uudet tutkimukset, joissa vertaillaan 4:1- ja 8:1-suhdetta, osoittavat kuitenkin 4:1-suhteen selvän heikkomuuden, kun taudin aiheuttajina on bakteereita, joilla on korkeammat MIC-arvot. Käyttöaiheille, joita jo käsiteltiin 2:1-suhteen yhteydessä, ainoa ero on suurempi amoksisilliiniannos 0,5 g kolmesti päivässä (aikuisilla). Tämä amoksisilliiniannoksen lisäys tekee tästä suhteesta selvästi 2:1-suhdetta sopivamman ja tämä suhde voi olla sopiva joillekin käyttöaiheille ainakin joillakin alueilla. Suurin ongelma on valtavat alueelliset ja jopa paikalliset erot kautta Euroopan ja maiden sisällä. Myyntiluvan haltija käsitteli yhteisesti perusteluita Augmentin-suhteiden 2:1 ja 4:1 käytölle. Lääkevalmistekomitea käsitteli lisäksi 4:1-suhdetta todeten että luovutetun amoksisilliinin maksimipäiväannos on 1 500 mg. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan tämä päiväannos sopii patogeeneille, joiden  $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ , ts. vain patogeeneille, joiden vaatima aika yli MIC-arvon  $\geq 40\%$ . Siten 4:1-suhdetta pidetään tehottomana penisilliinille vastustuskykyisiä *S. pneumoniae* -kantoja vastaan.

CHMP tutustui myös keskusteluun suhteille 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 yhteisistä käyttöaiheista ja hyväksyi seuraavan sanamuodon yhdenmukaistetuille valmisteyhteenvedoille:

- *Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)*
- *Äkillinen välikorvan tulehdus*
- *Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet (asianmukaisesti diagnosoitu)*
- *Avosyntyinen keuhkokuume*
- *Virtsarakon tulehdus*
- *Pyelonefriitti*
- *Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, erityisesti sidekudoksen tulehdus, eläinten puremat ja vakava hammasmätä, johon liittyy leviävä sidekudoksen tulehdus.*
- *Luun ja nivelten infektiot, erityisesti luutulehdus.*

### **KÄYTTÖAIHEET AUGMENTININ 7:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

7:1-suhde kehitettiin kahdesti päivässä annettavaa annostelua varten käyttömukavuuden parantamiseksi ja siten alkuperäiseen kolmesti annettavan alhaisen suhteen ohjelmaan liittyvän noudattamisen parantamiseksi, koska keskipäivän annos koettiin hankalaksi ja myös koska kahden päiväannoksen ohjelma on muodostunut enemmän standardiksi kuin kolmen päiväannoksen ohjelma. Suhde hyväksyttiin 1990-luvulla. Sekä aikuisille että lapsille klavulaanin yhdistyksen yksikköannos pysyy samana mutta annetaan nyt kahdesti päivässä kolmen kerran sijasta. Tämä on riittävä tiheys suojaamaan amoksisilliinin beetalaktamaasien vaikutukselta. Myyntiluvan haltija luetteli tällä hetkellä hyväksytyt käyttöaiheet käsitellen erityisesti käyttöä ihon ja pehmytkudoksen infektioiden ja toistuvaan tonsilliittiin, välikorvan tulehdukseen, sinuiittiin, alahengitystieinfektioihin ja virtsatien infektioiden, samoin kuin ylähengitystieinfektioihin ja sukupuoli- ja virtsateiden infektioiden ja käsitteli PK/PD-tietoja osoittaen kahdesti ja kolmesti päivässä annettavien muotojen bakteriologisen ekvivalenssin. Myyntiluvan haltija piti 7:1-suhdetta vakiintuneena kliinisessä käytännössä ja luetteli Augmentinia suosittavat ohjeistukset todeten johtopäätöksensä, että 7:1-suhteen saatavuus tarjoaa lääkäreille arvokkaan laajaspektrisen antibiootin, joka sopii monien eri bakteeri-infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla. Käyttöaiheita tukevat kliiniset tiedot,  $T > MIC$ -arvot ja julkaisut vertaisarvioituissa aikakauslehdissä.

CHMP tutustui myös keskusteluun suhteille 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 yhteisistä käyttöaiheista ja hyväksyi seuraavan sanamuodon yhdenmukaistetuille valmisteyhteenvedoille:

- Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- Äkillinen välikorvan tulehdus
- Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet (asianmukaisesti diagnosoitu)
- Avosyntyinen keuhkokuume
- Virtsarakon tulehdus
- Pyelonefriitti
- Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, erityisesti sidekudoksen tulehdus, eläinten puremat ja vakava hammasmätä, johon liittyy leviävä sidekudoksen tulehdus.
- Luun ja nivelten infektiot, erityisesti luutulehdus.

#### **KÄYTTÖAIHE AUGMENTININ 8:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

Augmentinin 8:1-suhde lisensoitiin vuonna 1990. Se oli kehitetty vastauksena huoliin vastustuskykyisten *S. pneumoniae* -kantojen kasvusta Ranskassa, erityisesti äkillisestä välikorvan tulehduksesta kärsivien nuorten lasten keskuudessa. Tuohon aikaan Augmentinin 4:1-suhdetta käytettiin yleisesti lasten infektioiden hoitoon. 4:1-suhteen sisältämää alhaisempaa amoksisilliinannosta pidettiin riittämättömänä sellaisten amoksisilliinin MIC-tasojen saavuttamiseen, joita tarvitaan penisilliinille vastustuskykyisten *S. pneumoniae* -kantojen tuhoamiseen. Myyntiluvan haltija luetteli tällä hetkellä hyväksytyt käyttöaiheet ja käsitteli tietoja lapsilla ja aikuisilla tehdyistä, välikorvan tulehduksesta ja virtsateiden infektiota koskevista, kliinisistä kokeista, jotka osoittavat aikuisten 8:1-ohjelman bioekvivalenssin lasten 8:1-ohjelmaan sekä 8:1-suhteen tehon annettuna kahdesti päivässä aikuisille. Ranskassa tästä ohjelmasta onkin tullut vakiintunut aikuisten hengitystieinfektioiden, mukaan lukien avosyntyinen keuhkokuume (CAP), kroonisen bronkiitin akuutin pahenemisvaiheen, akuutin bronkiitin, äkillisen välikorvan tulehduksen ja sinuiitin hoitomuoto. Myyntiluvan haltija luetteli myös joukon julkaistuja tutkimuksia ja käsitteli muita käyttöaiheita, kuten ihon ja pehmytkudoksen infektiota, luun ja nivelten infektiota, vatsainfektioita, lantion alueen tulehdussairauksia, virtsateiden infektiota ja hammasinfektioita. Lopuksi myyntiluvan haltija käsitteli 8:1-suhteen PK/PD-tietoja ilmoittaen, että vakaan tilan keskimääräiset T>MIC-arvot ennustavat, että annettaessa tätä muotoa kolmesti päivässä saavutetaan maksimiteho *S. pneumoniae* -kantoja vastaan, kun amoksisilliinin tai amoksisilliinin/klavulaanin hapon MIC  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$ , ja jonkin verran tehoa kantoja vastaan saadaan MIC-arvolla 4  $\mu\text{g/mL}$ . Vakavissa infektioiden ja patogeeneille, joilla on suuremmat MIC-arvot, 8:1-suhde tehoaa moniin tarkoitettuihin patogeeneihin. Myyntiluvan haltija totesi johtopäätöksensä, että 8:1-suhde olisi 4:1-suhdetta parempi tiettyjen infektioiden hoidossa ja in vivo -tulokset tukevat PK/PD-ennustetta, että Augmentinin 8:1-suhde on tehokas sellaisten *S. pneumoniae* -kantojen aiheuttamiin infektioiden, joilla on korkeat amoksisilliinin MIC-arvot (2–4  $\mu\text{g/mL}$ ).

Lääkevalmistekomitea päätteli, että 8:1-suhde on verrattavissa 7:1-suhteeseen teho- ja turvallisuustietojen osalta. Lääkevalmistekomitea tutustui myös keskusteluun suhteille 2:1, 4:1, 7:1 ja 8:1 yhteisistä käyttöaiheista ja hyväksyi seuraavan sanamuodon yhdenmukaistetuille valmisteyhteenvedoille:

- *Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)*
- *Äkillinen välikorvan tulehdus*
- *Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet (asianmukaisesti diagnosoitu)*
- *Avosyntyinen keuhkokuume*
- *Virtsarakon tulehdus*
- *Pyelonefriitti*
- *Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, erityisesti sidekudoksen tulehdus, eläinten puremat ja vakava hammasmätä, johon liittyy leviävä sidekudoksen tulehdus.*
- *Luun ja nivelten infektiot, erityisesti luutulehdus.*



## **KÄYTTÖAIHEET AUGMENTININ 14:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA - ERIKOISVAHVUUS)**

Augmentin ES (erikoisvahvuus), lapsille, kehitettiin käyttämällä kliinisiä tutkimuksia äkillisestä välikorvan tulehduksesta ja PK/PD-tietoja eläinmalleista, jotta saataisiin parempi sellaisten penisilliinille vastustuskykyisten *S. pneumoniae* -kantojen (PRSP:t) tuhoaminen, joiden penisilliinin MIC-arvot ovat vähintään 4 µg/mL. Tämä suhde täytti sellaisissa ohjeistuksissa määritetyn tarpeen, joissa suositeltiin suurempia amoksisilliiniannoksia hengitystieinfektioiden hoitoon, erityisesti alueilla, joissa vastustuskykyiset *S. pneumoniae* -kannat, erityisesti PRSP:t, ovat yleisiä. Myyntiluvan haltija luetteli tällä hetkellä hyväksytyt käyttöaiheet ja käsitteli hengitystieinfektioita, äkillistä välikorvan tulehdusta, avosyntyistä keuhkokuumetta, tonsillofaryngiittiä ja sinuiittia, ihon ja pehmytkudoksen infektioita (SSTI) ja virtsateiden infektioita (UTI). Myyntiluvan haltija suostui poistamaan käyttöaiheet SSTI ja tonsillofaryngiitti samoin kuin peruuttamaan ehdotuksen käyttöaiheesta UTI.

Augmentin ES (14:1) -valmisteen kehittäminen perustui PK/PD-tietoihin samoin kuin kliinisiin teho- ja turvallisuustutkimuksiin ja tarjosi suuremman amoksisilliiniannoksen kahdesti päivässä samalla, kun säilytti saman klavulaanihappoannoksen kuin Augmentinin 7:1-suhteessa. Myyntiluvan haltija katsoi, että kliiniset tiedot, PK/PD-tiedot ja julkaisut tukivat käyttöaiheita ja että ne siten olivat sopivia tälle suhteelle. Lääkevalmistekomitea totesi, että Augmentin ES -muotoa tutkittiin lapsilla pysyvää tai toistuvaa äkillistä välikorvan tulehdusta vastaan silloin, kun on riski beetalaktamaasia tuottavista kannoista tai penisilliinille vastustuskykyisistä *S. pneumoniae* -kannoista. Sellaisten vastustuskykyisten patogeenien vuoksi tämä suuren annoksen muoto voisi olla hyväksyttävissä avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon. Koska muille käyttöaiheille kuin äkilliselle välikorvan tulehdukselle ja avosyntyiselle keuhkokuumeelle ei kuitenkaan tarjottu mitään tukea, ne pitäisi poistaa. Myyntiluvan haltija myönsi, että vaiheen III ohjelmassa tutkittiin vain äkillistä välikorvan tulehdusta ja että muut käyttöaiheet, kuten avosyntyinen keuhkokuume, akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti ja ihon ja pehmytkudoksen infektiot, yleistettiin PK/PD-periaatteiden mukaisesti, koska tulokset äkillisen välikorvan tulehduksen (AOM) tutkimuksista osoittavat, että PK/PD-tiedot ennustavat kliinisen tuloksen. Myyntiluvan haltija tarjosi laajoja perusteluja käyttöaiheen akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (ABS) säilyttämiseksi.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tehotietojen puuttuessa tehokkuudesta AOM:n hoidossa ei voi yleistää ABS:n hoitoon. Avosyntyisen keuhkokuumeen osalta 14:1-suhteen katsotaan asianmukaisesti kattavan PRSP:t. Vaikka ei ole mitään kliinisiä tietoja tehokkuudesta lasten avosyntyistä keuhkokuumetta vastaan, pidetään mahdollisena yleistää kokemuksista aikuisilla. Katsottiin myös, että Augmentinin käyttö pitäisi rajoittaa käyttöaiheisiin, joissa tarvitaan molempia komponentteja. Koska Augmentin ES -muotoa tutkittiin penisilliinille vastustuskykyisten *S. pneumoniae* -kantojen hoidossa, säilytettiin lääkkeen määrääjille osoitettu ohje, jonka mukaan tämä suhde sopii käytettäväksi hoidettaessa infektioita, jotka vastustuskykyinen *S. pneumoniae* -kanta on aiheuttanut tai jotka sellaisen epäillä on aiheuttaneen. Yhteenvedon lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon sisällytettäväksi yhdenmukaistettuihin valmisteyhteenvedoihin:

*Augmentin on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon vähintään 3 kuukautta vanhoilla ja alle 40 kg painavilla lapsilla, jos ne on aiheuttanut tai todennäköisesti aiheuttanut penisilliinille vastustuskykyinen Streptococcus pneumoniae (katso osat 4.2, 4.4 ja 5.1):*

- *Äkillinen välikorvan tulehdus*
- *Avosyntyinen keuhkokuume.*

## **KÄYTTÖAIHEET AUGMENTININ 16:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA - PITKÄVAIKUTTEINEN)**

Sen jälkeen, kun Augmentinin kahdesti ja kolmesti päivässä otettavat annostelut tulivat käyttöön, hengitystiepatogeenien vastustuskyky on kasvanut merkittävästi. Monet ohjeistukset käyttöaiheille kuten avosyntyinen keuhkokuume ja ABRS suosittelivat siksi suurempia amoksisilliiniannoksia sen varmistamiseksi, että vastustuskykyisten patogeenien aiheuttamien infektioiden tuhoaminen jatkuu ja

leviämisen mahdollisuus pienenee. Augmentin SR (Sustained-Release, pitkävaikutteinen) kehitettiin siksi tämän uuden tarpeen tyydyttämiseksi. Augmentin SR on farmakokineettisesti parannettu muoto, joka on kehitetty maksimoimaan PK/PD-arvot ja tarjoamaan tehokkaamman hoidon amoksisilliinille ja penisilliinille vastustuskykyisiä patogeeneja, erityisesti *S. pneumoniae* -kantoja vastaan. Tabletissa on yksi välittömästi vaikuttava amoksisilliinitrihydraatin (562,5 mg) ja klavulaanihapon (62,5 mg) kerros ja yksi pitkävaikutteinen natriumamoksisilliiniin (437,5 mg) kerros.

Klavulaanihappokomponenttien PK on sama kuin tavanomaisilla Augmentin-muodoilla. Myyntiluvan haltija luetteli Augmentin SR:n tällä hetkellä hyväksytyt käyttöohjeet ja käsitteli useita niistä yksityiskohtaisesti, samoin kuin PK/PD-tietoja, ja ilmoitti, että *in vivo* -tiedot tukevat Augmentin SR:n tehoa *S. pneumoniae* -bakteerien aiheuttamia infektioita vastaan suurilla amoksisilliinin MIC-arvoilla (4–8 µg/mL). Myyntiluvan haltija katsoi, että vaiheen III tulokset vahvistavat Augmentin SR:n ennustetun tehon kliinisissä oloissa ja lainasi useita ohjeistuksia, joissa Augmentin SR on vakiintunut osa kliinistä käytäntöä.

Lääkevalmistekomitea totesi, että tämän suhteen kehittämisessä on sovellettu PK/PD-periaatteita mutta että mitään todellista PK/PD-analyysia kliinisestä tietokannasta ei oltu suoritettu. Myyntiluvan haltija vastasi, että Augmentin SR kehitettiin täyttämään hoitotarve, jota muuten ei täytetty (penisilliinille vastustuskykyisten *S. pneumoniae* -kantojen tuhoaminen, kun penisilliinin MIC-arvot  $\geq 2$  µg/ml hengitystieinfektioissa), ja että kliiniseen kehitysohjelmaan sisältyivät PK-tutkimukset, joissa arvioitiin parannettuja PD-ominaisuuksia. Tarkastellut tiedot osoittavat SR-muodon kliiniset edut ja muodostavat tieteellisen perustan Augmentin SR:n nykyisten kansallisten myyntilupien hyväksymiselle. Myyntiluvan haltija toimitti kattavan yhteenvedon tärkeimmistä tarkastelluista tutkimuksista ja lisäperusteita ja -tietoja tukemaan käyttöaiheita CAP, ABS ja AECB. MAH katsoi johtopäätöksenä, että Augmentin SR osoittaa bakteriologista ja kliinistä tehoa tärkeimpiä herkkiä ja vastustuskykyisiä hengitystien patogeeneja käytettäessä empiirisesti. Lääke on osoittautunut erittäin hyödylliseksi alueilla, joilla amoksisilliinille, tai useille lääkkeille, vastustuskykyiset *S. pneumoniae* -kannat ovat yleisiä, sekä tietyillä potilailla (joilla eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen amoksisilliinin +/- klavulaanihapon MIC-arvot ovat vähintään 4 µg/mL).

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tieteelliset perustelut ja PK/PD-huomiot tämän muodon kehittelyn taustalla ja sen, että se on yksinomaan kehitetty PRSP-bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Käyttöaihetta avosyntyinen keuhkokuume (CAP) tuettiin mutta käyttöaiheet akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (ABS) ja AECB vaativat lisäkäsittelyä. Todettiin, että suositeltu annostus 16:1-suhteelle on päivittäinen 4 g:n amoksisilliinin ja 250 mg:n klavulaanihapon annos, joilla saadaan jopa PRSP-bakteereja vastaan tehokkaat seerumipitoisuudet. Siten 16:1-suhteen pitäisi olla tehokas kaikissa käyttöaiheissa, joissa muiden muotojen teho on osoitettu. Koska kliinisten kokeiden tiedot rajoittuvat kuitenkin pääasiassa tietoihin potilaista, joilla on avosyntyinen keuhkokuume ja muita samanaikaisia sairauksia, lääkevalmistekomitea rajoitti käyttöaiheen avosyntyiseen keuhkokuumeeseen. Lisäksi Augmentinin käyttö pitäisi rajoittaa käyttöaiheisiin, joissa tarvitaan molempia komponentteja. Koska Augmentin SR -muoto kehitettiin, kliinisesti testattiin ja hyväksyttiin PRSP-bakteerien hoitoon, säilytettiin ohje lääkkeen määrääjille, jonka mukaan nämä muodot sopivat käytettäväksi hoidettaessa infektioita, jotka vastustuskykyinen *S. pneumoniae* -kanta on aiheuttanut tai jotka sellaisen epäillään aiheuttaneen. Yhteenvedona lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon sisällytettäväksi yhdenmukaistettuihin valmisteyhteenvedoihin:

*”Augmentin on tarkoitettu avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon aikuisilla ja vähintään 16-vuotiailla potilailla, jos sen on aiheuttanut tai todennäköisesti aiheuttanut penisilliinille vastustuskykyinen Streptococcus pneumoniae (katso osa 5.1).*

*On syytä huomioida virallinen ohjeistus bakteereja tuhoavien lääkkeiden oikeasta käytöstä.”*

#### **KÄYTTÖAIHEET AUGMENTININ SUONENSISÄISESTI ANNETTAVILLE 5:1- JA 10:1-SUHTEILLE**

Suonensisäisen Augmentinin käyttöaiheena ovat infektiot, joiden katsotaan edellyttävän ruoansulatuskanavan ulkopuolista hoitoa vakavuutensa vuoksi tai koska potilas ei siedä suun kautta otettavaa hoitoa. On kehitetty kaksi suonensisäistä suhdetta: 5:1- ja 10:1-muodot. Nämä kaksi suhdetta

mahdollistavat jouston amoksisilliinin annostelussa samalla, kun ne luovuttavat sopivan klavulaanihapon annoksen. Myyntiluvan haltija toimitti vertailevia ja ei-vertailevia kliinisiä tutkimuksia, joissa osoitettiin turvallisuus ja teho, ja luetteli tutkitut käyttöaiheet. Tutkimukset viittasivat siihen, että 1,2 g:n annos (1000/200 mg; 5:1-suhde) kolmesti päivässä annettuna oli yleensä riittävä hoitoon ja että monissa tapauksissa suonensisäistä hoitoa seurasi suun kautta otettava hoito. Myyntiluvan haltija toimitti suuren määrän suonensisäisen Augmentinin käyttöä tukevaa tietoa, mukaan lukien tutkimukset ja katsaukset, jotka vahvistivat sekä suonensisäisen että peräkkäisen suonensisäisen/suun kautta otettavan Augmentin-hoidon tehon alahengitystieinfektioissa.

CHMP oli yleisesti samaa mieltä myyntiluvan haltijan johtopäätösten kanssa mutta käsitteli myös seuraavia käyttöaihteita: alahengitystieinfektiot, ylähengitystieinfektiot, virtsatien infektiot, gynekologiset infektiot, ihon ja pehmytkudoksen infektiot, luun ja nivelten infektiot ja kirurgisten infektioiden ehkäisy. CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon yhdenmukaistetuille valmisteyhteenvetoille:

- *Korvan, nenän ja kurkun vakavat infektiot (kuten kartiolisäkkeen tulehdus, nielurisvoja ympäröivän alueen tulehdus, kurkunkannen tulehdus ja sinuiitti, kun niihin liittyy vakavia systeemisiä merkkejä tai oireita)*
- *Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet (asianmukaisesti diagnosoitu)*
- *Avosyntyinen keuhkokuume*
- *Virtsarakon tulehdus*
- *Pyelonefriitti*
- *Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, erityisesti sidekudoksen tulehdus, eläinten puremat ja vakava hammasmätä, johon liittyy leviävä sidekudoksen tulehdus*
- *Luun ja nivelten infektiot, erityisesti luutulehdus*
- *Intra-abdominaaliset infektiot*
- *Naisen sukupuolielinten infektiot.*

*Ehkäisevä hoito suuriin kirurgisiin toimenpiteisiin liittyviä infektioita vastaan aikuisilla, esimerkiksi liittyen seuraaviin:*

- *Ruoansulatuskanava*
- *Lantio-ontelo*
- *Pää ja kaula*
- *Sappitiet.*

#### **Osa 4.2 - Annostus ja antotapa**

Useat Augmentin-muodot, jotka eroavat amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhteen osalta, mahdollistavat sen, että lääkkeen määrääjä voi vaihdella kummankin komponentin annosta itsenäisesti, sekä kätevän yhdistetyn tabletin tai ruiskeen. Tavoitteena on ollut säilyttää kiinteä klavulaanihappoannos kullekin Augmentin-annokselle, samalla kun vaihdellaan amoksisilliinin määrää ottaen huomioon infektion vakavuus, infektion sijainti (ja siksi todennäköisten patogeenien valikoima) ja paikallinen patogeenien herkkyys amoksisilliinille/klavulaanihapolle. Jotta saataisiin yhdenmukaistetut annossuositukset kaikille maille, ehdotetaan vakioannosta ja suurempaa annosta kullekin muodolle, sekä aikuisille että lapsille. Suurempi annostus voi sopia joihinkin käyttöaiheisiin ja alueilla, joilla vastustuskykyiset organismit ovat yleisiä, vaikka infektiota ei luokiteltaisi ”vakavaksi”. Niinpä kun harkitaan amoksisilliinin sopivaa päivittäistä kokonaisuannosta eri infektion vakavuuksille, suositukset ovat limittäisiä ja antavat lääkkeen määrääjän valita yksittäisen potilaan tarpeisiin parhaiten sopivan annostuksen (ottaen huomioon muun muassa iän, painon ja munuaisten toiminnan). Suositukset lapsille on yhdenmukaistettu painon, pikemminkin kuin iän, mukaan ainoana poikkeuksena erittäin nuorten potilaitten alaikäraja. Myös suositukset potilaille, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä, on yksinkertaistettu ja yhdenmukaistettu.

Muodoille, jotka sisältävät 125 mg klavulaanihappoa annosta kohden, lisättiin lausunnot, joissa todetaan, että jos tarvitaan suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta, on suositeltavaa käyttää toista Augmentin-suhdetta, jotta vältetään tarpeettoman suurilta päivittäisiltä klavulaanihapon annoksilta. Kaikki tiettyä Augmentin-suhdetta koskevat pohdinnat kuvataan seuraavassa.

#### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 2:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

Tätä suhdetta ei suositella käytettäväksi alle kuusivuotiaille lapsille. Aikuisilla suurempaa annosta suositellaan vakaviin infektiioihin, mukaan lukien krooninen ja toistuva virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Lapsilla suurempaa annosta suositellaan sellaisiin infektiioihin kuten välikorvan tulehdus, sinuiitti, virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Lääkevalmistekomitea hyväksyi painoon perustuvat annossuosituksot lapsilla, samoin kuin eri annostukset, joissa otetaan huomioon argumentti, että ”annostusohjelma määräytyy vallitsevasta vastustuskyvyn taustatasosta ja myös sellaisista tekijöistä kuten infektion vakavuus”. Kuitenkin aivan viimeisten tutkimusten tulosten valossa lääkevalmistekomitea sisällytti lausunnon, että pienemmän annostuksen ohjelmat (2:1 ja 4:1) eivät sovi käytettäväksi, kun on suuri riski, että oletettavilla patogeeneillä on sellainen vastustuskyky betalaktaamiläkkeille, jota eivät aiheuta klavulaanihapon inhibitiolle alttiit beetalaktamaasit. Tämä päivittäistä annosta koskeva osa tarkistettiin ja sen luettavuutta parannettiin. Annosteksti tarkistettiin ja siinä annetaan ohjeita Augmentin-suspension käytöstä yli 6-vuotiailla ja alle 40 kg painavilla lapsilla. Lääkevalmistekomitea erotti myös toisistaan 2:1-tabletit (ja hajoavat tabletit) ja jauheen suun kautta otettavaa suspensiota varten. Alaraja tableteille on 40 kg:n paino minimiannoksen (250/125 mg kolmesti päivässä otettuna) perusteella, kun taas iän alaraja on rajoitettu 6 vuoteen tällä hetkellä hyväksytyjen 2:1-muotojen perusteella.

#### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 4:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

Mitään kliinisiä tietoja ei ole käytettävissä annoksista yli 40/10 mg/kg/päivä alle 2-vuotiailla lapsilla. Aikuisilla suurempaa annosta suositellaan vakaviin infektiioihin, mukaan lukien krooninen ja toistuva virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Lapsilla suurempaa annosta suositellaan sellaisiin infektiioihin kuten välikorvan tulehdus, sinuiitti, virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Kaikkiaan lääkevalmistekomitea hyväksyi painoon perustuvat annossuosituksot lapsilla, samoin kuin eri annostukset, joissa otetaan huomioon argumentti, että ”annostusohjelma määräytyy vallitsevasta vastustuskyvyn taustatasosta ja myös (joissakin jäsenvaltioissa) sellaisista tekijöistä kuten infektion vakavuus”. Kuitenkin aivan viimeisten tutkimusten tulosten valossa lääkevalmistekomitea sisällytti lausunnon, että pienemmän annostuksen ohjelmat (2:1 ja 4:1) eivät sovi käytettäväksi, kun on suuri riski, että oletettavilla patogeeneillä on sellainen vastustuskyky betalaktaamiläkkeille, jota eivät aiheuta klavulaanihapon inhibitiolle alttiit beetalaktamaasit. Tämä päivittäistä annosta koskeva osa tarkistettiin ja sen luettavuutta parannettiin.

#### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 7:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

Mitään kliinisiä tietoja ei ole käytettävissä annoksista yli 45/6,4 mg/kg/päivä alle 2-vuotiailla lapsilla, eikä annostussuosituksia tälle väestönosalle siksi voi tehdä. Aikuisilla suurempaa annosta suositellaan vakaviin infektiioihin, mukaan lukien krooninen ja toistuva virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Lapsilla suurempaa annosta suositellaan sellaisiin infektiioihin kuten välikorvan tulehdus, sinuiitti, virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Kaikkiaan lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä ja lisäsi lausunnon, joka heijastaa PK/PD-tietoihin ja vastustuskyvyn yleisyyteen Euroopassa perustuvaa annostusehdotusta.

Päivittäistä annosta koskeva osa tarkistettiin ja sen luettavuutta parannettiin. Käytettävissä olevat kahdesti päivässä- ja kolmesti päivässä -ohjelmia tukevat tiedot huomioitiin ja kahdesti päivässä ilmoitettiin vakioannokseksi, kun taas kolmesti päivässä mainittiin suurempana annoksena erityisesti sellaisiin infektiioihin kuten välikorvan tulehdus, sinuiitti, alahengitystieinfektiot ja virtsateiden infektiot. Se antaa lääkkeen määrääjän joustavasti valita sopivin annostelu kliinisten ja paikallisten/alueellisten tekijöiden perusteella.

### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 8:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA)**

Alle 1 kuukauden ikäisten lasten osalta ei ole mitään kliinisiä tietoja. Siksi tälle väestön osalle ei voi antaa annostussuosituksia. Aikuisilla suurempaa annosta suositellaan vakaviin infektiioihin, mukaan lukien krooninen ja toistuva virtsatien infektio ja alahengitystieinfektio. Vähintään yhden kuukauden ikäisille lapsille suositellaan suurempaa annostusta vakaviin infektiioihin. Lääkevalmistekomitea suosittelee, että suositus kaksinkertaistaa 2:1- ja 4:1-suhteiden annostus peruutetaan, ja korvaataan suosituksella käyttää suuremman amoksisilliini-klavulaanilahapossuhteen muotoja kuten 7:1 ja 8:1.

Määrätyn hyväksyttävän klavulaanilahapon maksimipäiväannoksen määrittämiseen ei ole tietoja. Koska 375 mg:n päiväannosta pidetään riittävänä inhiboimaan herkäät beetalaktamaasit, ehdotettua lausuntoa pidettiin parempana heijastamaan tilannetta kuin maksimipäiväannoksen mainitsemista. Lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä, koska siitä pitäisi seurata klavulaanilahapon vakiopäiväannos kaikille muodoille, joissa on 125 mg klavulaanilahappoa annosta kohden. Tätä vakiopäiväannosta ei pidä ylittää ja se on itse asiassa maksimipäiväannos, joka osaltaan takaa Augmentin turvallisen käytön. Vakioannos annetaan kolmesti päivässä ja lääkevalmistekomitea rajoitti pienemmän annoksen ihon ja pehmytkudoksen infektiioihin ja lievään sinuiittiin.

### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 14:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA - ERIKOISVAHVUUS)**

Augmentinin 14:1-suhde kehitettiin erityisesti käytettäväksi lapsille (jotka painavat alle 40 kg), kun tarvitaan suurempia amoksisilliinipitoisuuksia mutta sama klavulaanilahapon yksikköannos. Augmentin ES:n annostussuosituksia tukevat kliiniset turvallisuus- ja tehotiedot äkillisen välikorvan tulehduksen suhteen. Augmentin ES-suspensiota suositellaan annostukseen 90/6,4 mg/kg/päivä jaettuna kahteen 12 tunnin välein annettavaan annokseen 10 päivän ajan. Amoksisilliinista/klavuliinilahaposta alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole mitään kliinisiä tietoja.

### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 16:1-SUHTEELLE (SUUN KAUTTA OTETTAVA - PITKÄVAIKUTTEINEN)**

Augmentinin 16:1-suhde kehitettiin erityisiin käyttöaiheisiin, joissa tarvitaan suurempaa amoksisilliini-klavulaanilahapossuhdetta aikuisille ja vähintään 16-vuotiaalla potilailla, ja sitä myös tutkittiin samassa ryhmässä. Augmentin SR:n annostussuosituksia tukevat laajat kliiniset turvallisuus- ja tehotiedot. Augmentin SR:llä on tärkeä rooli infektioiden hallinnassa, erityisesti maissa ja alueilla, joissa *S. pneumoniae*-kantojen vastustuskyky on suuri. Myyntiluvan haltija käsitteli annostusta ja totesi, että mekanismi, jolla klavulaanilahappo inhiboi bakteerien beetalaktamaaseja eroaa amoksisilliinin mekanismista: siinä missä amoksisilliini on tehokkaasti bakteereja tuhoava aina, joka vaikuttaa kiinnittymällä yhteen tai useampaan solun seinän synteisiin osallistuvaan penisilliiniä sitovaan proteiiniin (PBP), klavulaanilahappo on kilpaileva tiettyjen solunsisäisten bakteerien tuottamien beetalaktamaasien palautumaton inhibiittori, joka estää näitä entsyymejä inaktivoimasta amoksisilliinia. Siten beetalaktamaaseja tuottavien organismien tehokas tuhoaminen amoksisilliinilla/klavulaanilahapolla edellyttää, että klavulaanilahappo ensin tehokkaasti inhiboi beetalaktamaasit. Lisäksi PLIE-jälkivaikutus tarjoaa lisätukea johtopäätökselle, että klavulaanilahapon inhiboiva vaikutus beetalaktamaasia vastaan säilyy merkittävästi sen jälkeen, kun itse klavulaanilahappo on käytännössä hävinnyt seerumista. Avosyntyistä keuhkokuumetta ja AECB:tä koskevat kliiniset tutkimukset edelleen vahvistavat Augmentin SR:n tehon beetalaktamaasia tuottavien *H. influenzae*- ja *M. catarrhalis*-bakteerien aiheuttamia infektiota vastaan. Myyntiluvan haltija katsoi, että käytettävissä olevat tiedot vahvistavat SR-annostuksen sisältävän riittävästi klavulaanilahappoa täyden suojan tarjoamiseksi *H. influenzae*- ja *M. catarrhalis*-bakteerien beetalaktamaasia vastaan. Lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä siitä, että 125 mg:n klavulaanilahappo annettuna kahdesti päivässä on sopiva inhiboimaan *H. influenzae*- ja *M. catarrhalis*-bakteerien beetalaktamaasit.

### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 5:1-SUHTEELLE (SUONENSISÄINEN)**

Kirurgisen ennaltaehkäisyn Augmentin IV:llä pitäisi pyrkiä suojaamaan potilas infektion riskijakson ajan. Selvät kliiniset merkit infektiosta toimenpiteen aikana edellyttävät normaalia suonensisäistä tai suun kautta otettavaa hoitoa toimenpiteen jälkeen. Lääkevalmistekomitea suostui poistamaan maininnan pelkän amoksisilliinin lisäämisestä 5:1-suhteen kanssa, koska 10:1-muodot tarjoavat sopivan vaihtoehdon. Myyntiluvan haltija ehdotti, että kolmea kertaa päivässä (8 tunnin välein) suurempi annostelutiheys sopii joissakin jäsenvaltioissa infektion tyyppin ja kirurgisen toimenpiteen mukaan. Lääkevalmistekomitea oli eri mieltä, koska rajoittuminen kolmeen kertaan päivässä perustuu klavulaanihapon maksimiannokseen, jota ei pitäisi ylittää ilman selviä tieteellisiä todisteita.

12 tunnin annostelu 5:1-suhteelle tarkistettiin infektioiden hoidossa, koska suurimmassa osassa kliinisiä tutkimuksia arvioitiin kolmesti päivässä -annostelua. Lisäksi 5:1-suhteen annostelu kahdesti päivässä aikuisilla ( $\geq 40$  kg) ei toteuttaisi riittäviä PK/PD-arvoja ja farmakokineettisiä parametreja 1,2 g:n suonensisäiselle annokselle ei ole määritetty. Kuitenkin 1,1 g:n amoksisilliini/klavulaanihappo-annokselle annettuna suonensisäisesti kolmesti päivässä  $T > MIC$  toteutui 40 %:lle annostusvälistä patogeeneille, joilla MIC on enintään 4  $\mu\text{g/mL}$ . Kahdesti päivässä -annostelulla ei siksi todennäköisesti saavutettaisi PK/PD-tavoitetta, joka tarvitaan patogeenien, joilla on korkeammat MIC-arvot, tuhoamiseksi. Patogeenit, joilla on korkeampi MIC, ovat yleensä yleisempiä potilailla, joilla on vakavampi infektio ja annostelu kahdesti päivässä suonensisäisesti voisi potentiaalisesti johtaa heikompaan tulokseen. Lopuksi 5:1-suhteen annostelu lapsille korjattiin, koska suonensisäisiä klavulaanihapon annoksia, jotka ovat yli 5 mg/kg, ei suositella ja osassa 4.2 on jo tekstit, joissa suositellaan eri vahvuuksien käyttöä, kun tarvitaan suurempia amoksisilliiniannoksia.

#### **ANNOSTUS JA ANTOTAPA AUGMENTININ 10:1-SUHTEELLE (SUONENSISÄINEN)**

Kirurgisen ennaltaehkäisyn Augmentin IV:llä pitäisi pyrkiä suojaamaan potilas infektion riskijakson ajan. Selvät kliiniset merkit infektiosta toimenpiteen aikana edellyttävät normaalia suonensisäistä tai suun kautta otettavaa hoitoa toimenpiteen jälkeen. Niiden argumenttien perusteella, joilla perusteltiin pelkän amoksisilliinin lisäämisen 5:1-suhteelle poistamista, lisättiin tietoja klavulaanihapon annoksen lisäämisestä. Annostelutiheys korjattiin, koska se ei saa ylittää kolmea kertaa päivässä (8 tunnin välein) klavulaanihapon maksimiannoksen perusteella, jota ei pitäisi ylittää ilman selviä tieteellisiä todisteita. Yhdenmukaisesti aikaisemman 12 tunnin annostuksen käsittelyn kanssa lääkevalmistekomitea muutti suonensisäisen 10:1-suhteen annostusta vastaavasti.

#### **VAIHTAMINEN SUUN KAUTTA ANNETTAVAAN HOITOON**

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen sisällyttää valmisteyhteenveetoon useiden Augmentinin muotojen osalta mahdollisuus vaihtaa suonensisäisestä suun kautta otettavaan hoitoon useille eri käyttöaiheille mutta oli sitä mieltä, että vaihtaminen suonensisäisestä suun kautta otettavaan hoitoon ei rajoitu mihinkään tiettyihin käyttöaiheisiin vaan sen pitäisi olla vaihtoehtona kaikissa käyttöaiheissa. Lisäksi vaihtamista suonensisäisestä suun kautta otettavaan hoitoon Augmentin 14:1 (ES)- ja 16:1 (SR)-muotojen kanssa pidettiin arvokkaana vaihtoehtona infektioissa, joissa taudinaiheuttajat ovat tai niiden epäillä olevan PRSP-bakteereja ja joissa Augmentin-hoidon suun kautta otettava jatkaminen on välttämätöntä. Siksi lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon Augmentinin kaikille suonensisäisille muodoille:

*”Augmentin-hoito voidaan aloittaa suonensisäisesti käytettävällä valmisteella ja päättää sopivalla suun kautta otettavalla muodolla sen mukaan, minkä katsotaan sopivan yksittäiselle potilaalle.”*

#### **ANNOSTUS ERIKOISVÄESTÖRYHMISSÄ**

Julkaistu kirjallisuus amoksisilliinin ja klavulaanihapon PK-arvoista annettuna munuaisten toimintahäiriöistä kärsiville potilaille, osoittaa molempien lääkkeiden munuaispuhdistuman heikentymistä ja että heikentyvällä munuaisten toiminnalla on suurempi vaikutus amoksisilliinin kuin klavulaanihapon puhdistumaan. Myyntiluvan haltija katsoo, että hoito-ohjelmille, joissa käytetään 7:1- tai 8:1-suhdetta tai suonensisäistä 10:1-suhdetta, ei ole riittävästi tietoja, joihin voisi perustaa annostussuosituksen potilaille, joilla on vakava munuaisten toimintahäiriö ( $< 30$  mL/min). Lääkkeen

määrääjiä kehotetaan käyttämään 4:1-suhdetta, joiden sisältämän klavulaanihappomäärän hoitotasot on kuvattu kirjallisuudessa. Myyntiluvan haltija vahvisti myös, että 4:1-suhteen annostusta munuaisten toimintahäiriöistä kärsiville potilaille suositellaan laajasti EU:n alueella. Maksan toimintahäiriöiden osalta on riittämättömästi tietoja annostussuositusten antamiseen. Lääkkeen määrääjiä kehoitetaan määräämään annostuksia varovasti ja seuraamaan maksan toimintaa säännöllisin välein. Osaan 4.4 lisättiin kaikille muodoille teksti, jossa toistetaan, että Augmentinia pitäisi käyttää varoen potilailla, jotka kärsivät maksan toimintahäiriöistä.

### **Osa 4.3 – Vasta-aiheet**

Valmisteyhteenvedojen Vasta-aiheet-osassa määritellään tilanteet, joissa lääkettä ei turvallisuussyistä saa antaa potilaille. Käsitellyt vasta-aiheet koskevat kaikkia Augmentin-suhteita. Erityisesti käsiteltiin vasta-aiheita, jotka viittaavat mononukleosiin, vakavaan maksan toimintahäiriöön tai maksan vajaatoimintaan, aspartaamiin suun kautta otettavassa suspensiossa sekä yliherkkyyteen amoksisilliinille, klavulaanihapolle tai jollekin apuaineelle. Lääkevalmistekomitea katsoo vasta-aiheen kaikille beetalaktaameille olevan sopimaton ja tarpeettoman rajoittava mahdollisesti sulkien pois useiden beetalaktaamien käytön potilailta, jotka voisivat ottaa niitä turvallisesti. Seuraavat tätä aihetta koskevat ilmoitukset hyväksyttiin yhdenmukaistettuihin valmisteyhteenvedoihin:

*”Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mille tahansa penisilliinille tai mille tahansa apuaineelle.*

*Aiempi vakava välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) toiselle beetalaktaamilääkkeelle (esim. kefalosporiini, karbapeneemi tai monobaktaami).*

*Aiempi keltaisuus/maksan toimintahäiriö, joka johtui amoksisilliinista/klavulaanihaposta (katso osa 4.8).”*

### **Osa 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tämä osa sisältää yksityiskohtaiset tiedot tilanteista ja potilasryhmistä, joiden kanssa Augmentinia pitäisi käyttää varoen. Samat varoitukset ja varotoimet koskevat kaikkia Augmentinin muotoja, paitsi tietyt muotokohtaiset ilmoitukset kuten erityisesti suonensisäistä muotoa koskevat ilmoitukset, joissa viitataan Augmentinin natrium- ja kaliumsisältöön. Erityisesti tarkastettiin tiedot maksan toimintahäiriöistä, kiteiden esiintymisestä virtsassa ja sieni-infektioiden aiheuttamasta liikakasvusta sekä akuutista yleistyneestä eksanteemamaisesta pustuloosista ja ehdotettiin yhdenmukaista sanamuotoa. Myyntiluvan haltija tarkasti myös joidenkin jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoihin sisältyvät lisätekstit. Useimmat lausunnot sisältyivät jo ehdotettuun yhdenmukaistettuun tekstiin tai niiden tueksi ei ollut todisteita. Käsiteltiin lausuntoja ikääntyneiden (> 60 vuotta) potilaiden hoidosta, amoksisilliinin mahdollisesta vaikutuksesta glukoositesteihin, glukoosi-galaktoosimalabsorptiosta ja virheellisesti positiivisista testituloksista Platelia *Aspergillus* -vasta-ainetestissä hoidon aikana. Yhteenvedona lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun sanamuodon sisällytettäväksi yhdenmukaistettuihin valmisteyhteenvedoihin.

### **Osa 4.5 - Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Käsitellyt yhteisvaikutukset koskevat kaikkia Augmentin-suhteita. Amoksisilliini, kuten muut beetalaktaamiantibiootit, poistuu suurelta osin munuaisten kautta eivätkä CYP450-entsyymit osallistu niiden aineenvaihduntaan; klavulaanihapon aineenvaihdunta tapahtuu osittain maksassa mutta enimmäkseen se poistuu muuttumattomana virtsassa. Niinpä aineenvaihdunnalliset lääkkeiden yhteisvaikutukset, jotka vaikuttaisivat merkittävästi jommankumman komponentin tasoihin, eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä. Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan suorittaman tarkan kirjallisuushaun ja käytettävissä olevien tietojen analyysin ja hyväksyi tekstin suun kautta otettavista antikoagulaanteista mutta pyysi myyntiluvan haltijaa ottamaan mukaan lausunnon yhteisvaikutuksesta metotreksaatin kanssa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tekstin, jossa selvästi todetaan, että samanaikainen probenesidin ja Augmentinin käyttö ei ole suositeltavaa. Tieteellisiä perusteita yhteisvaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa koskevan lausunnon

sisällyttämiseksi arvioitiin ja todettiin, että ei ole todisteita Augmentinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutuksesta.

#### **Osa 4.6 - Raskaus ja imetys**

Tätä osaa varten toimitetut tiedot koskevat kaikkia Augmentin-suhteita. Lääkevalmistekomitea pani merkille hyväksytyjen tekstien ja sanamuodon tarkat analyysit ja yhteenvedona katsoi, että Augmentinia pitäisi välttää raskauden aikana, jollei lääkäri pidä sitä olennaisena ja että amoksisilliiniä/klavulanihappoa pitäisi käyttää imetyksen aikana vain, kun vastuullinen lääkäri on ensin tehnyt hyöty-riskiarvion. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun sanamuodon sisällyttäväksi yhdenmukaistettuihin valmisteyhteenvedoihin.

#### **Osa 4.7 - Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kaikkien Augmentin-suhteiden osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että haittavaikutukset ovat mahdollisia ja sisällytti suositukset yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedoon.

#### **Osa 4.8 - Haittavaikutukset**

Viime vuosina myyntiluvan haltija on kehittänyt turvallisuussignaalien tunnistamiseen ennakoivan prosessin, joka koostuu jatkuvasta tärkeiden yksittäisten tapausten tarkastelusta, kertyneiden haittavaikutustietojen tarkastelusta epäsuhteanalyysien avulla ja julkaistun lääketieteellisen kirjallisuuden tarkastelusta. Lääkevalmistekomitea pyysi, että haittavaikutusten yleisyyttä koskevia tietoja käytettäisiin valmisteyhteenvedon ohjeistuksen suositusten mukaisesti ja suositteli yleisyydet kuvaavan esittelyn käyttöön ottamista. Yleisyyksien ilmoituksen pitäisi olla päivitettyjen laadunvalvontaryhmän mallien mukainen ja yleisyydet pitäisi luetella taulukossa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin tätä osaa varten.

#### **Osa 4.9 – Yliannostus**

Lääkevalmistekomitea suositteli seuraavan tekstin sisällyttämistä yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedoon:

##### *”Yliannostuksen oireet ja merkit*

*Gastrointestinaaliset oireet ja neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat olla selviä. Amoksisilliinin kiteytymistä veressä, mikä joissakin tapauksissa voi johtaa munuaisten toimintahäiriöön, on myös havaittu (katso osa 4.4).*

*Kouristuksia voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä tai jotka saavat suuria annoksia.*

*Amoksisilliinin on ilmoitettu saostuvan virtsarakkokatetreissa, ennen kaikkea suurten annosten suonensisäisesti antamisen jälkeen. Avoimuus pitäisi tarkistaa säännöllisesti (katso osa 4.4).*

##### *Myrkytyksen hoito*

*Gastrointestinaalisia oireita voidaan hoitaa oireen mukaisesti kiinnittäen huomiota vesi-/elektrolyyttitasapainoon.*

*Amoksisilliini/klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.”*

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **Osa 5.1 - Farmakodynaamiset ominaisuudet**



Tämä on erityisen tärkeä osa bakteereja tuhoaville aineille. Myyntiluvan haltija päivitti Augmentinin valmisteyhteenvedot lääkevalmistekomitean bakteereja tuhoavien aineiden kehittelyä koskevan ohjeiston mukaisesti. Ehdotuksia tehtiin kullekin alaosalle ("Vaikutustapa" ja "Vastustusmekanismi", "PK/PD-suhde" ja "Raja-arvot"). EUCAST-raja-arvoja pitäisi käyttää täsmälleen niin kuin EUCAST on ne kirjoittanut ja patogeeniluettelot kaikille muodoille rajoitettiin myös patogeeneihin, jotka olivat tärkeitä yhdenmukaistettujen käyttöaiheiden kannalta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan lauseen, jossa ilmoitetaan, että Augmentin ES (14:1) ja SR (16:1) -suhteita voidaan käyttää penisilliinille vastustuskykyisten *S. pneumoniae* -bakteerien hoitoon hyväksytyissä käyttöaiheissa:

*"Tämä amoksisilliinin/klavulaanihapon muoto sopii penisilliinille vastustuskykyisten Streptococcus pneumoniae -kantojen hoitoon vain hyväksytyissä käyttöaiheissa (katso osa 4.1)."*

### **Osa 5.2 - Farmakokineettiset ominaisuudet**

Myyntiluvan haltija käsitteli farmakokineettisiä tietoja kaikille hyväksytyille Augmentin-muodoille ryhmiteltynä niiden suhteiden mukaan. Tiedot muodostavat perustan vastaaville osille ehdotetuissa yhdenmukaistetuissa valmisteyhteenvedoissa. Lisäksi annettiin yhteenveto Amoksisilliinin ja klavulaanihapon ADME-ominaisuuksista, yhdessä ja erikseen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen. Yhteenvetona lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun sanamuodon sisällyttäväksi yhdenmukaistettuihin valmisteyhteenvetoihin.

### **Osa 5.3 - Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lääkevalmistekomitea huomioi myyntiluvan haltijan esityksen ja yhteenvedon tälle osalle käytettävissä olevista tiedoista ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

Osat 1, 2 ja 3 täytetään kansallisesti. Samoin osat 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 ja 6.5 täytetään myös kansallisesti. Osassa 6.6 ei ole "erityisvaatimuksia" ylijäämämateriaalien hävittämiselle.

### **PAKKAUSSELOSTE JA KÄYTTÄJÄTESTIT**

Valmisteyhteenvedoille mainitut ehdotetut muutokset heijastuivat riittävästi pakkausselosteissa, mikäli ne olivat relevantteja potilaiden kannalta. Täydellinen PIQ-tarkastus suoritettiin myös ja pakkausseloste korjattiin sen mukaisesti. Vaihtoehto Augmentin SR -tablettien pilkkomisesta nielemisen helpottamiseksi arvioitiin ja hyväksyttiin. Pakkausselosteen täydellinen ja kattava käyttäjättestaus suoritettiin ja lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetut kaksi ymmärrettävyydestiraporttia, yhdessä yleistysraporttien kanssa, olivat hyväksyttävissä.

### **PERUSTEET VALMISTEYHTÉENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn aiheena oli valmisteyhteenvedojen, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,

- myyntiluvan haltijoiden esittämät valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella,

lääkevalmistekomitea suositteli Augmentin-valmisteen ja sen rinnakkaisnimien (katso liite I) myyntilupien muuttamista. Liitteessä III on valmisteyhteenvedo, merkinnät ja pakkausseloste.