

Fragen und Antworten zum Befassungsverfahren für Augmentin (Amoxicillin/Clavulansäure)

Die Europäische Arzneimittelagentur hat eine Überprüfung zu Augmentin abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Verschreibungsinformationen für Augmentin innerhalb der Europäischen Union (EU) harmonisiert werden müssen.

Die Überprüfung wurde im Zuge eines Verfahrens gemäß Artikel 30 durchgeführt¹.

Was ist Augmentin?

Augmentin ist ein Antibiotikum. Es wird zur Kurzzeitbehandlung bei einer Reihe von häufig vorkommenden Infektionen angewendet:

- Infektionen des Respirationstraktes (Atemwege und Lunge) wie z.B. Tonsillitis (Mandelentzündung), Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung), Otitis media (Mittelohrentzündung) oder Exazerbation (akuter Krankheitsschub) einer Bronchitis oder Lungenentzündung,
- Infektionen des Harntraktes (der Körperorgane, die für die Urinausscheidung sorgen),
- Infektionen von Haut und Weichgeweben (den direkt unter der Haut liegenden Geweben).

Augmentin kann auch bei schwereren Infektionen angewendet werden, z.B. bei Infektionen am Knochen oder in der Bauchhöhle. Es kann auch zur Vorbeugung bestimmter Infektionen angewendet werden.

Augmentin (auch unter dem Namen ‚Coamoxiclav‘ bekannt) enthält zwei Wirkstoffe: zum einen das Antibiotikum Amoxicillin aus der Gruppe der Beta-Lactame (zu der auch die Penicilline gehören) und zum anderen Clavulansäure, einen sog. Betalactamase-Hemmer. Wenn Augmentin vom Körper aufgenommen wird, werden die Bakterien, die die Infektion hervorgerufen haben, durch den Amoxicillin-Anteil abgetötet, während der Clavulansäure-Anteil ein Enzym namens Betalactamase hemmt, mit dessen Hilfe die Bakterien Amoxicillin abbauen können. Daher kann das Antibiotikum länger wirken und die Bakterien effektiver abtöten. Das Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure kann von 16:1 (1 g Amoxicillin auf 62,5 mg Clavulansäure) bis 2:1 (250 mg Amoxicillin auf 125 mg Clavulansäure) betragen.

Augmentin ist in Form von Tabletten, Suspensionen zum Einnehmen und Lösungen zur Injektion bzw. Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) im Handel. Es ist auch unter anderen Handelsnamen erhältlich, z.B. als Augmentan, Augmentine, Clavamel, Clavamox, Clavepen, Clavulin, Clavumox, Clavurion, Neoduplamox, Noprilam, Pangamox, Penilan und Spektramox.

Warum wurde Augmentin überprüft?

Augmentin wurde in der EU nach einzelstaatlichen Verfahren zugelassen. Die Folge waren Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten bei der Art und Weise, wie Augmentin angewendet werden kann. Dies zeigen die Unterschiede in den Zusammenfassungen der Merkmale des

¹ Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung, Befassungsverfahren aufgrund voneinander abweichender Entscheidungen der Mitgliedstaaten.

Arzneimittels (SPC), den Etikettierungen und den Packungsbeilagen in den Ländern, in denen die entsprechenden Arzneimittel in Verkehr sind.

Am 28. Januar 2008 befasste die Europäische Kommission den CHMP mit der Angelegenheit, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Augmentin innerhalb der EU zu harmonisieren.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Der CHMP war in Anbetracht der eingereichten Daten und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss der Ansicht, dass die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierungen und die Packungsbeilagen EU-weit harmonisiert werden sollten. Die folgenden Bereiche wurden harmonisiert:

Anwendungsgebiete

Die Indikationen – d.h. die Krankheiten, für deren Behandlung das Arzneimittel angewendet werden darf – für Tabletten und orale Suspensionen hängen vom Wirkstoffverhältnis ab und wurden folgendermaßen harmonisiert: akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert), akute Otitis media, Infektionen des unteren Atemtraktes (z. B. akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Lungenentzündung), Zystitis (Harnblasenentzündung), Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung), Haut- und Weichteilinfektionen (insbesondere Erysipel und Phlegmone), Bisswunden durch Tiere, schwere Zahnabszesse mit Ausbreitung in das umgebende Gewebe sowie Knochen- und Gelenkinfektionen.

Der Ausschuss stellte fest, dass Tabletten und orale Suspensionen, die Amoxicillin und Clavulansäure im Verhältnis 2:1 enthalten, nicht bei Infektionen des unteren Atemtraktes oder Otitis media angewendet werden sollten. Der Grund dafür ist, dass die tägliche Amoxicillindosis, die mit diesen Arzneimittelzubereitungen bei Verwendung der Standarddosis aufgenommen wird, nicht für eine wirksame Abtötung der Bakterien ausreicht, während die Verwendung höherer Dosierungen andererseits zur Folge haben kann, dass die Patienten zu viel Clavulansäure erhalten.

Daneben beschränkte der Ausschuss die Anwendung oraler Suspensionen, die Amoxicillin und Clavulansäure im Verhältnis 14:1 enthalten, auf die Behandlung von Kindern mit akuten Mittelohrentzündungen oder ambulant erworbenen Lungenentzündungen, die vermutlich durch Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* verursacht sind.

Tabletten, die Amoxicillin und Clavulansäure im Verhältnis 16:1 enthalten, sollten nur zur Behandlung von ambulant erworbenen Lungenentzündungen angewendet werden, die vermutlich durch Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* verursacht sind. Zubereitungen im Verhältnis 16:1 dürfen nur bei Patienten angewendet werden, die mindestens 16 Jahre alt sind.

Der CHMP harmonisierte auch die Indikationen für Augmentin zur intravenösen Injektion (Spritze in eine Vene), so dass diese nun folgende Krankheiten umfassen, bei denen eine orale Behandlung nicht angemessen ist: schwere Infektionen im Bereich von Ohren, Nase und Rachen, Infektionen im Bauchraum und Infektionen der Geschlechtsorgane bei Frauen. Der Ausschuss stellte fest, dass die Injektionslösungen darüber hinaus bei allen Krankheiten, bei denen eine orale Behandlung angemessen ist, zu Beginn der Behandlung angewendet werden können, bevor auf Tabletten oder orale Suspensionen umgestellt wird. Der CHMP bestätigte daneben, dass die Injektionslösungen auch angewendet werden können, um Infektionen bei größeren Operationen an Darm, Beckenorganen, Kopf und Hals sowie den Gallenwegen vorzubeugen.

Der CHMP empfahl, die Indikation Tonsillitis für Augmentin zu streichen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Ausschuss harmonisierte den Text des Abschnittes zur Dosierung in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, so dass für die verordnenden Ärzte die Notwendigkeit einer Überprüfung des geeigneten Amoxicillin/Clavulansäure-Verhältnisses bei jeder Behandlung deutlich wird. Dabei

sind insbesondere die Art der mutmaßlichen Infektionserreger, Schwere und Ort der Infektion sowie Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion der Patienten zu berücksichtigen.

Der CHMP harmonisierte die Dosierungsanleitung für Kinder und verwendete dabei das Körpergewicht des Patienten als Grenzwert, um eine Dosierung für Erwachsene und Jugendliche (über 40 kg) von der Dosierung für Kinder (unter 40 kg Körpergewicht) zu unterscheiden.

Augmentin-Tabletten und -Suspensionen mit einem Wirkstoffverhältnis von 4:1 wurden bisher zweimal täglich eingenommen. Der Ausschuss stellte jedoch fest, dass eine zweimal-tägliche Einnahme als Standarddosierung nicht angemessen ist, und empfiehlt nun eine Dosierung dreimal täglich. Die zweimal-tägliche Dosis kann allerdings noch bei Patienten angewendet werden, die eine reduzierte Augmentin-Dosis benötigen (z. B. Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen).

Weiterhin empfahl der Ausschuss, in Situationen, in denen eine höhere Dosis Amoxicillin erforderlich ist, andere Augmentin-Zubereitungen zu verwenden, um zu vermeiden, dass der Patient zuviel Clavulansäure erhält.

Gegenanzeigen

Der Ausschuss harmonisierte die Gegenanzeigen für Augmentin, so dass es nun zwei Kontraindikationen gibt: die Überempfindlichkeit gegen Penicilline bzw. allergische Reaktion auf andere Beta-Lactam-Antibiotika und eine Gelbsucht oder Leberfunktionsstörung, die früher im Zusammenhang mit Amoxicillin/Clavulansäure aufgetreten ist.

Sonstiges

Der CHMP harmonisierte die Angaben in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu möglichen Wechselwirkungen von Augmentin mit anderen Arzneimitteln und mit bestimmten Labortests. Der Ausschuss harmonisierte auch die Auflistung der Bakterienarten, gegen die das Arzneimittel wirksam ist, und der Konzentrationen, bei denen es wirksam ist.

Eignung der verschiedenen Augmentin-Zubereitungen für die Gegebenheiten in den Ländern der EU

Der Ausschuss stellte schließlich auch noch fest, dass die in einem EU-Mitgliedstaat vermarkteten Augmentin-Formulierungen auf die Bakterienarten abgestimmt sein müssen, die in dem jeweiligen Land „prävalent“ (verbreitet) sind, und vor allem auch auf deren Fähigkeit, der Wirkung bestimmter Antibiotika zu widerstehen (Resistenz). Der CHMP betonte, dass die Vermarktung eines Arzneimittels mit einem bestimmten Amoxicillin/Clavulansäure-Verhältnis in einem Land nicht bedeutet, dass dieses Arzneimittel auch in einem anderen Land angewendet werden sollte. Dies trifft vor allem für Arzneimittel mit einem Wirkstoffverhältnis von 2:1 oder 4:1 zu, da diese bei Einnahme in der empfohlenen Dosis möglicherweise keine ausreichende Menge Amoxicillin enthalten, um die lokal verbreiteten Bakterien in Gegenden mit einem hohen Resistenzgrad gegen Penicilline abzutöten.

Die geänderten Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie [hier](#).

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 19. Oktober 2009.

Berichterstatter:	Dr. Broich (Deutschland)
Mitberichterstatter	Dr. Gonzalo Calvo Rojas (Spanien)
Beginn des Befassungsverfahrens:	21. Februar 2008
Antworten der Unternehmen vorgelegt am:	2. Juni 2008, 17. November 2008, 19. Januar 2009, 23. März 2009 und 25. Mai 2009
Datum des Gutachtens:	25. Juni 2009