

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛΕΠΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Augmentin είναι ένα καθιερωμένο και διαδεδομένο αντιμικροβιακό προϊόν συνδυασμού που περιέχει το ημισυνθετικό αντιβιοτικό αμοξικιλίνη (ως τριυδρική αμοξικιλίνη) και κλαβουλανικό οξύ, έναν αναστολέα των β-λακταμασών (ως άλας καλίου). Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος αναπτύχθηκε αρχικά προκειμένου να καλυφθεί η ανάγκη για ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος δραστικό κατά παθογόνων που παράγουν β-λακταμάση. Τα από το στόμα χορηγούμενα σκευάσματα του Augmentin διατίθενται παγκοσμίως από το 1981 και το ενδοφλέβιο σκευάσμα από το 1984. Με την πάροδο των ετών, η αναλογία αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ υπέστη τροποποιήσεις προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες συνταγογράφησης, να καταστεί πιο εύληπτη η δοσολογία και να δοθεί συνέχεια στις εισηγήσεις για χρήση στη θεραπεία σοβαρότερων λοιμώξεων ή λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικούς οργανισμούς. Η δράση της αμοξικιλίνης συνίσταται στην αναστολή του ενζύμου τρανσπεπτιδάση το οποίο είναι υπεύθυνο για τη σύνδεση της πεπτιδογλυκάνης στο βακτηριδιακό κυτταρικό τοίχωμα, γεγονός που εξασθενίζει το τοίχωμα και προκαλεί τη διόγκωση και ρήξη των βακτηριδιακών κυττάρων. Επειδή η αμοξικιλίνη υδρολύεται άμεσα από τη β-λακταμάση, το Augmentin περιέχει επίσης κλαβουκανικό οξύ, έναν αναστολέα των β-λακταμασών ο οποίος αποτρέπει τη διάσπαση της αμοξικιλίνης και επεκτείνει το αντιμικροβιακό της φάσμα σε πολλά βακτηρίδια τα οποία είναι κατά κανόνα ανθεκτικά στις πενικιλίνες και στις κεφαλοσπορίνες.

Κυκλοφορούν διάφορες συσκευασίες του Augmentin με αυξανόμενη αναλογία αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ, οι οποίες έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για από το στόμα (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 και 16:1) και παρεντερική (5:1 και 10:1) χορήγηση σε ενήλικες και παιδιά. Όλες οι άδειες κυκλοφορίας στην ΕΕ ελήφθησαν μέσω εθνικής καταχώρισης, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα μια σειρά διαφορών στις πληροφορίες προϊόντος, ιδίως στις παραγράφους των Ενδείξεων και της Δοσολογίας. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής προκειμένου να διευθετηθούν οι αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και, κατ' επέκταση, να εναρμονιστούν οι ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ. Ο ΚΑΚ διερεύνησε και αξιολόγησε μια σειρά ενδείξεων βάσει των οικείων συγκεντρωτικών δελτίων δεδομένων, δημοσιευμένων δεδομένων, βιβλιογραφίας, σχετικών μελετών και της τρέχουσας κλινικής πρακτικής. Η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου για μια σειρά σκευασμάτων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διάφορα κράτη μέλη διεξήχθη λαμβανομένων υπόψη των υφιστάμενων μηχανισμών ανθεκτικότητας που παρατηρούνται στα κράτη μέλη όπου κυκλοφορεί το προϊόν. Στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου που διεξήχθη από τη CHMP δεν εξετάζεται η χρήση αυτών των προϊόντων σε άλλες αγορές, όπου ενδέχεται να υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί ανθεκτικότητας.

Ο ΚΑΚ αιτιολόγησε τις ομαδοποιήσεις των διαφόρων σκευασμάτων βάσει της αναλογίας αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, ανεξαρτήτως περιεκτικότητας και φαρμακοτεχνικής μορφής της κάθε ομάδας αναλογίας. Στη συνέχεια, εξετάζεται διαδοχικά το προτεινόμενο κείμενο των παραγράφων 4.1 και 4.2 της ΠΧΠ για τα σκευάσματα με την ίδια αναλογία αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, ξεκινώντας με τη χαμηλότερη αναλογία 2:1, συνεχίζοντας με την υψηλότερη αναλογία 16:1 για χορήγηση από το στόμα και ολοκληρώνοντας με την αναλογία 10:1 για ενδοφλέβια χορήγηση. Για τις άλλες παραγράφους της ΠΧΠ και του φύλλου οδηγιών χρήσης, το προτεινόμενο κείμενο ισχύει για όλα τα σκευάσματα, ανεξαρτήτως αναλογίας, εκτός εάν αυτό δηλώνεται σαφώς. Κατά την αξιολόγηση, προέκυψαν ζητήματα που πρέπει να διευθετηθούν από τον ΚΑΚ.

2.1 Κρίσιμη αξιολόγηση

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Πριν από την εναρμόνιση, στην αρχή της διαδικασίας, οι ενδείξεις για τις διάφορες αναλογίες ομαδοποιήθηκαν ως εξής:

- Συσκευασίες από το στόμα χορηγούμενων σκευασμάτων χαμηλής αναλογίας (2:1, 4:1, και 7:1), οι οποίες είναι ευρέως εγκεκριμένες για τις ίδιες ενδείξεις.
- Δύο αναλογίες (5:1 και 10:1) για ενδοφλέβια χορήγηση, εγκεκριμένες για τις ίδιες ενδείξεις.
- Augmentin ES (Extra Strength-Ενισχυμένης Περιεκτικότητας) και SR (Sustained Release-Παρατεταμένης Αποδέσμευσης), τα οποία αναπτύχθηκαν προκειμένου να ανταποκριθούν σε συγκεκριμένες κλινικές ανάγκες που προέκυψαν λόγω της εμφάνισης ανθεκτικών παθογόνων. Οι συγκεκριμένες ομάδες ενδείξεων διαφέρουν από τις ενδείξεις των σκευασμάτων με χαμηλότερη αναλογία.
- Σκευάσματα αναλογίας 8:1, τα οποία προορίζονται για γενική χρήση στον πληθυσμό με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο στη Γαλλία και σχετίζονται με συγκεκριμένη ομάδα ενδείξεων.

ΚΟΙΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΜΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ AUGMENTIN:

Αμυγδαλίτιδα:

Ο ΚΑΚ αναγνώρισε ότι παρόλο που το Augmentin δεν είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της οξείας στρεπτοκοκκικής αμυγδαλίτιδας, ωστόσο συνιστάται ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία ασθενών με πολλαπλά υποτροπιάζοντα επεισόδια στρεπτοκοκκικής αμυγδαλίτιδας, διότι έχει διαπιστωθεί ότι το Augmentin επιτυγχάνει υψηλά επίπεδα εκκρίωσης στρεπτόκοκκων από το ρινοφάρυγγα. Συνεπώς, ο ΚΑΚ έκρινε ότι το Augmentin αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα, διότι χρησιμοποιείται ευρέως και είναι αποτελεσματικό κατά των λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού εν γένει, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι είναι δραστικό κατά των Gram-θετικών και Gram-αρνητικών κόκκων και αναερόβιων βακτηριδίων. Επιπλέον, το κλαβουλανικό οξύ αποτρέπει την αδρανοποίηση της αμοξικιλίνης σε περιπτώσεις πολυμικροβιακών λοιμώξεων ή παρουσίας μη παθογόνων που παράγουν β-λακταμάσες. Η CHMP επεσήμανε ότι η αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα και η μη επιπλεγμένη παραρρινοκολπίτιδα είναι συχνά ικής προέλευσης και, όταν οφείλονται σε βακτηρίδια, το συνηθέστερο παθογόνο είναι το *S. Pyogenes*, το οποίο είναι πάντα ευαίσθητο στην πενικιλίνη και πρέπει να αντιμετωπίζεται με αμοξικιλίνη χορηγούμενη μόνη της ή σε συνδυασμό με πενικιλίνη. Η θεραπεία της υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας με Augmentin βασίζεται στην υπόθεση ότι η β-λακταμάση άλλων βακτηριδίων της στοματικής κοιλότητας εκκρίνεται στο περιβάλλον αδρανοποιώντας τις πενικιλίνες που δεν είναι προστατευμένες. Η CHMP συμφώνησε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία για την ένδειξη αυτή δεν επαρκούν, εκτός εάν υποστηρίζονται από κλινικά δεδομένα, και διέγραψε τη συγκεκριμένη ένδειξη από όλα τα σκευάσματα.

Σηψαιμία

Δεδομένου ότι τα αίτια της σηψαιμίας πρέπει να αντιμετωπίζονται επαρκώς και ότι η συγκεκριμένη ένδειξη δεν είναι αποδεκτή, η CHMP ζήτησε την απόσυρση της ένδειξης της σηψαιμίας εν γένει. Ο ΚΑΚ συμφώνησε με την απόσυρση της ένδειξης της σηψαιμίας από όλες τις ΠΧΠ των από το στόμα χορηγούμενων και παρεντερικών σκευασμάτων.

ΚΟΙΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ 2:1, 4:1, 7:1 ΚΑΙ 8:1

Ο ΚΑΚ πρότεινε τις ίδιες ενδείξεις για τις αναλογίες 2:1, 4:1, 7:1 και 8:1 και οι ενδείξεις αυτές εξετάζονται μαζί. Η ισοδυναμία των διαφόρων δοσολογικών σχημάτων επιβεβαιώθηκε μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ενήλικες με διάφορες λοιμώξεις της κοινότητας και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού

Η CHMP συμπέρανε ότι η γενική αυτή ένδειξη δεν είναι αποδεκτή διότι ούτε ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος ούτε η αμοξικιλίνη μόνη της ενδείκνυται επί του παρόντος για τη θεραπεία παθήσεων που προκαλούνται από *N. Gonorrhoeae*. Κατόπιν αξιολόγησης των απαντήσεων του ΚΑΚ, η CHMP συμφώνησε ότι το Augmentin είναι κατάλληλο φάρμακο για τις αιτούμενες ενδείξεις της κυτίτιδας και της πυελονεφρίτιδας. Παρόλο που πολλά παθογόνα που ευθύνονται για λοιμώξεις της ουροφόρου οδού έχουν ποσοστό ανθεκτικότητας στο Augmentin μεγαλύτερο του 10%,

το Augmentin θεωρείται κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, καθώς το ίδιο ισχύει για όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες με τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η επιλογή του φαρμάκου εξαρτάται από τον ασθενή και την επιδημιολογική κατάσταση. Η CHMP ενέκρινε τις ενδείξεις «Κυστίτιδα» και «Πνευμονοφρίτιδα».

Ενδοκοιλιακή σήψη

Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος δεν ενδείκνυται για την ενδοκοιλιακή σήψη. Η εμπειρική αντιβακτηριδιακή θεραπεία πρέπει να παρέχει κάλυψη ευρέος φάσματος κατά των αερόβιων και αναερόβιων παθογόνων. Τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά (ΦΚ/ΦΔ) χαρακτηριστικά του Augmentin υποδεικνύουν κλινική αποτελεσματικότητα έναντι Gram-θετικών και πολλών Gram-αρνητικών παθογόνων που περιλαμβάνουν αναερόβια παθογόνα. Το Augmentin εμφανίζει καλή διείσδυση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα στοιχεία αυτά το καθιστούν κατάλληλο αντιβιοτικό για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Η CHMP έκρινε αποδεκτά τα δεδομένα και τη συλλογιστική του ΚΑΚ, ιδίως την πολυμικροβιακή φύση των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, ενώ η πρόσφατη χρήση του Augmentin σε ελεγχόμενες δοκιμές υποστηρίζει τη χορήγησή του τόσο για αρχική εμπειρική ενδοφλέβια θεραπεία όσο και για συνεχιζόμενη από το στόμα θεραπεία μετά την αντικατάσταση της ενδοφλέβιας θεραπείας. Το γεγονός αυτό τεκμηριώνεται και από πολλά έγγραφα καθοδήγησης και η CHMP ενέκρινε την ένδειξη: «*Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις*» για τα ενδοφλέβια σκευάσματα Augmentin.

Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού

Η CHMP έλαβε υπόψη τις κλινικές δοκιμές σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των διαφόρων δοσολογικών σχημάτων αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος στην υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα, καθώς και το γεγονός ότι σε μια σειρά εθνικών κατευθυντήριων γραμμών το Augmentin ή ο συνδυασμός πενικιλίνης και αναστολέα β-λακταμών συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ), συνήθως μια βακτηριδιακή υπερλοιμώξη με πυόρροια ή ελαφρά πυόρροια του μέσου ωτός. Στους ενήλικες η ΟΜΩ είναι σπάνια αλλά τα βακτηρίδια που ευθύνονται είναι τα ίδια με αυτά που προσβάλλουν τα παιδιά και οι θεραπευτικές επιλογές δεν διαφέρουν. Μια συνιστώμενη θεραπεία είναι ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, ιδίως εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμοι βακτηριολογικοί δείκτες. Για λοιμώξεις εκτός της οξείας μέσης ωτίτιδας, δεν συνιστάται συνήθως αρχική αντιβιοτική θεραπεία. Εν κατακλείδι, η ένδειξη είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και η CHMP κατέληξε ότι πρέπει να περιορίζεται στην «*οξεία μέση ωτίτιδα*»

Λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και οξεία βρογχίτιδα

Σύμφωνα με κατευθυντήριες γραμμές, η αντιβιοτική αγωγή συνιστά θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού στις ακόλουθες περιπτώσεις: πιθανολογούμενη ή διαγνωσμένη πνευμονία, επιλεγμένες εξάρσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών και πυρετό, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές. Οι ενδείξεις αυτές έχουν εγκριθεί σε όλες τις χώρες της ΕΕ και το Augmentin θεωρείται ως αποτελεσματική θεραπεία σε αρκετές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές. Όσον αφορά την οξεία βρογχίτιδα στα παιδιά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές η αγωγή με αντιβιοτικά δεν επιδεικνύει κάποιο παραπάνω όφελος από το εικονικό φάρμακο στην πρωτοβάθμια θεραπεία του μέσου ασθενή με μη επιπλεγμένη λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού, για τον οποίο δεν πιθανολογείται πνευμονία. Σύμφωνα με μια ανασκόπηση Cochrane, αγωγή με αντιβιοτικά σε ασθενείς με οξεία βρογχίτιδα έχει μέτριο όφελος το οποίο δεν αντισταθμίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας. Η CHMP έκρινε ότι η πλειονότητα των περιστατικών οξείας βρογχίτιδας είναι ιικής αιτιολογίας και ότι η συστηματική ανάγκη αγωγής με αντιβιοτικά είναι αμφισβητήσιμη. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να αποσύρει την ένδειξη της οξείας βρογχίτιδας, διότι η διατύπωση «*Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (δεόντως διαγνωσμένης)*» περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ένδειξη.

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών Η CHMP επεσήμανε ότι ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος αξιολογήθηκε σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, περιλαμβανομένων καταστάσεων όπως η λοίμωξη τραυμάτων, το απόστημα, η κυτταρίτιδα και το μολυσματικό κηρίο. Για τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών διεξήχθησαν διάφορες συγκριτικές και μη συγκριτικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά. Σε ό,τι αφορά την κυτταρίτιδα, η CHMP έκρινε ότι η αγωγή για τις τυπικές περιπτώσεις ερυσιπέλατος ή

κυτταρίτιδας πρέπει να περιλαμβάνει αντιβιοτικό δραστικό κατά στρεπτόκοκκων και, ως εκ τούτου, κατέληξε ότι ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος μπορεί να χορηγείται ως εναλλακτική θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών. Η χορήγηση αντιβιοτικών από το στόμα ή παρεντερικά για δήγματα ζώων εξαρτάται από το βάθος και τη σοβαρότητα του τραύματος καθώς και από το χρονικό διάστημα που παρήλθε από το δήγμα. Η CHMP συμφωνεί ότι ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος χρησιμοποιείται ευρέως ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση δηγμάτων ζώων και, ως εκ τούτου, ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση: *«Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, ιδίως κυτταρίτιδα, δήγματα ζώων και σοβαρά οδοντικά αποστήματα με εξεσπλούμενη κυτταρίτιδα».*

Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων

Οι λοιμώξεις των οστών αντιπροσωπεύουν μια διαγνωστική ή θεραπευτική πρόκληση καθώς διάφοροι εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες συντελούν στην εμφάνιση λοιμώξεων στα οστά και στις αρθρώσεις. Ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε υποστηρικτικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη ένδειξη αλλά πρότεινε την επαναταξινόμησή της ως οστεομυελίτιδας, παρέχοντας διεξοδική αιτιολόγηση σε συνδυασμό με μια συζήτηση επί των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών. Υποβλήθηκαν επίσης δεδομένα σχετικά με μερικές εκατοντάδες ασθενείς καθώς και μια περίληψη των κλινικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας. Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια υποδεικνύουν ότι η παρατεταμένη χορήγηση δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ούτε τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με βραχύτερους κύκλους θεραπείας. Σε ό,τι αφορά την ενδεδειγμένη διάρκεια της θεραπείας οι απόψεις δίστανται, καθώς συνυπολογίζονται άλλοι παράγοντες όπως η έκταση της μόλυνσης, ο τύπος του παθογόνου, η κλινική απόκριση και η παρουσία υποκείμενων παραγόντων κινδύνου, όμως το μόνο που προβλέπουν οι ισχύουσες ΠΧΠ είναι ότι οι ασθενείς υπό παρατεταμένη αγωγή διάρκειας άνω των 14 ημερών πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ο ΚΑΚ κατέληξε ότι η θεραπεία οστεομυελίτιδας με Augmentin πρέπει αρχικά να χορηγείται διά της παρεντερικής οδού και εν συνεχεία από το στόμα. Το Augmentin θεωρείται κατάλληλο για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας διότι έχει τις κατάλληλες φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, είναι αποτελεσματικό κατά του ευαίσθητου στη μεθικιλίνη χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (MSSA) και Gram-αρνητικών βακτηριδίων (ευαίσθητα απομονωμένα στελέχη) και παρέχει αναερόβια κάλυψη για πολυμικροβιακές λοιμώξεις. Τα σκευάσματα που χορηγούνται ενδοφλεβίως ή από το στόμα διευκολύνουν την αντικατάσταση ή τη συνέχιση της αρχικής ενδοφλέβιας θεραπείας με επακόλουθη θεραπεία από το στόμα. Η CHMP έκρινε δεκτά τα επιχειρήματα και συμφώνησε ότι το Augmentin είναι κατάλληλο για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, ιδίως οστεομυελίτιδα».

Συζητήθηκε επίσης η διάρκεια της θεραπείας και η CHMP συμφώνησε να τροποποιήσει την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από την απόκριση του ασθενούς. Ορισμένες λοιμώξεις (π.χ. οστεομυελίτιδα) απαιτούν θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας. Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να παρατείνεται πέραν των 14 ημερών χωρίς επανεξέταση. Σχετικά με την παράταση της θεραπείας, βλ. επίσης παράγραφο 4.4».

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 2:1

Η αναλογία 2:1 αποτελεί πλέον καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα σε πολλές χώρες και έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων κλινικών μελετών, πολλές εκ των οποίων διενεργήθηκαν από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες και ιδιώτες. Τα δεδομένα προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από την εκτενή δημοσιευμένη βιβλιογραφία και περιλαμβάνουν στοιχεία από τη σύγκριση με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες σε μια σειρά λοιμώξεων για τις οποίες ενδείκνυται το Augmentin. Ο ΚΑΚ προέβη σε μια επισκόπηση των επί του παρόντος εγκεκριμένων ενδείξεων και εξέτασε κάθε ομάδα ενδείξεων αναφερόμενος στην κλινική ανάπτυξη, στις μελέτες και στις κατευθυντήριες οδηγίες. Ανάμεσα στις σημαντικότερες ενδείξεις που αποτέλεσαν αντικείμενο συζήτησης για την

αναλογία Augmentin 2:1 περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού, της αεροφόρου οδού και του δέρματος και των μαλακών ιστών. Ο ΚΑΚ εξέτασε επίσης τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική της αναλογίας 2:1, προσδιορίζοντας τον χρόνο υπέρβασης της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης ($T > MIC$) ως καθοριστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας των αντιβακτηριδιακών παραγόντων β-λακτάμης.

Η CHMP εξέτασε τις ενδείξεις για την αναλογία 2:1 λαμβάνοντας υπόψη το φάσμα της αυξανόμενης ανθεκτικότητας των αιτιολογικών παραγόντων και τον κίνδυνο υποδοσολογίας στην αντιμετώπιση βακτηριδίων με υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) και μεγαλύτερη ανθεκτικότητα. Ο μηχανισμός εξέλιξης των μη ευαίσθητων στελεχών στην πενικιλίνη και τα τρέχοντα ποσοστά ανθεκτικότητας διαφέρουν αισθητά ανά την Ευρώπη. Επίσης, τα ποσοστά ανθεκτικότητας διαφοροποιούνται με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο αριθμός των μετρίως ευαίσθητων στην πενικιλίνη στελεχών, διότι δημιουργείται ανάγκη για υψηλές συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης. Αντιθέτως, σε ορισμένες χώρες το επίπεδο των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae* (PRSP) δεν έχει υποστεί αλλαγές με την πάροδο του χρόνου, ενώ οι τάσεις μη ευαισθησίας του *S. pneumoniae* σε αναπνευστικές λοιμώξεις της κοινότητας και σε περιπτώσεις βακτηριαμίας δεν υποδεικνύουν αύξηση της μη ευαισθησίας με την πάροδο του χρόνου. Από τα παραπάνω προκύπτει η καταλληλότητα των χαμηλότερων δόσεων αμοξικιλίνης που χρησιμοποιούνται σε ορισμένα επί του παρόντος εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα. Ο ΚΑΚ κατέληξε ότι τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της συνεχιζόμενης χρήσης του από το στόμα χορηγούμενου σκευάσματος με αναλογία 2:1 το οποίο εξακολουθεί να είναι δραστικό κατά πολλών παθογόνων.

Στην πρότασή του για μια σειρά εναρμονισμένων ενδείξεων αντιμετώπισιμων με τις αναλογίες 2:1 και 4:1, ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη τα κλινικά δεδομένα, τις τιμές $T > MIC$, τις τοπικές και εθνικές κατευθυντήριες γραμμές και δημοσιεύσεις σε επιθεωρήσεις που έχουν υποβληθεί σε κρίση από ομότιμους. Οι διάφορες αναλογίες παρέχουν στο συνταγογράφο ευχέρεια επιλογής όσον αφορά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων, ανάλογα με τη φύση της λοίμωξης, τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και την τοπική ή περιφερειακή ευαισθησία των ενδεχόμενων παθογόνων. Ο χρόνος υπέρβασης της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης ($T > MIC$) αποτελεί έναν από τους καθοριστικούς παράγοντες της αποτελεσματικότητας των αντιβακτηριδιακών παραγόντων β-λακτάμης. Αυτό έχει διαπιστωθεί σε μελέτες *in-vitro*, σε πολυάριθμα πειραματόζωα *in-vivo* και έχει επιβεβαιωθεί από τα δεδομένα κλινικών δοκιμών. Η ανθεκτικότητα του *S. pneumoniae* στην αμοξικιλίνη είναι επί του παρόντος χαμηλή σε ορισμένα κράτη μέλη, με τις περισσότερες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις να είναι μικρότερες ή ίσες του 1 $\mu\text{g/mL}$. Σύμφωνα με αναλύσεις ΦΚ/ΦΔ, το σκεύασμα Augmentin με αναλογία 2:1 (250/125mg) χορηγούμενο από το στόμα τρεις φορές την ημέρα επιτυγχάνει μέγιστη εκρίζωση των στελεχών του *S. pneumoniae* για ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) αμοξικιλίνης ή του συνδυασμού αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος μικρότερη ή ίση με 1 $\mu\text{g/mL}$, ενώ προκύπτει ότι το σκεύασμα με αναλογία 4:1 (500/125mg) χορηγούμενο τρεις φορές ημερησίως είναι αποτελεσματικό κατά στελεχών με $MIC \leq 2\mu\text{g/mL}$. Ως εκ τούτου, τα δημοσιευμένα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα για την αμοξικιλίνη υποστηρίζουν τη συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων Augmentin 250/125mg (2:1) και 500/125mg (4:1), χορηγούμενων από το στόμα τρεις φορές την ημέρα, κατά πολλών παθογόνων.

Επιπλέον, για την αποκατάσταση της ευαισθησίας των στελεχών αυτών στην αμοξικιλίνη απαιτείται πολύ μικρή συγκέντρωση κλαβουλανικού οξέος (0,12mg/l). Η μοναδιαία δόση του κλαβουλανικού οξέος (125 mg) για τα σκευάσματα με αναλογία 2:1 και 4:1 είναι αυτή που ισχύει για τα άλλα σκευάσματα Augmentin που χορηγούνται από το στόμα και αρκεί για την αναστολή των βήτα λακταμασών-στόχων. Ως εκ τούτου, η ημερήσια δόση κλαβουλανικού οξέος εξαρτάται από τη συχνότητα χορήγησης και όχι από το σκεύασμα. Ο ΚΑΚ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όλα τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία, τα κλινικά δεδομένα, οι τιμές $T > MIC$, οι κατευθυντήριες οδηγίες και οι δημοσιεύσεις καταδεικνύουν ότι το Augmentin με αναλογίες 2:1 και 4:1 είναι αποτελεσματικό για ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και ότι παρέχει την κατάλληλη κλινική κάλυψη κατά των βασικών παθογόνων που ευθύνονται γι' αυτές τις λοιμώξεις. Η αναλογίας 2:1 εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει για τους κλινικούς ιατρούς ένα πολύτιμο αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, κατάλληλο για τη θεραπεία ποικίλων βακτηριδιακών λοιμώξεων που προσβάλλουν ενήλικες και παιδιατρικό πληθυσμό, ιδίως σε

περιοχές με χαμηλά επίπεδα ανθεκτικότητας όπου οι οργανισμοί-στόχοι παραμένουν ευαίσθητοι στη συγκεκριμένη αναλογία. Ομοίως, η αναλογία 4:1 είναι ένα καθιερωμένο σχήμα το οποίο αποτελεί μια εξόχως επωφελή εναλλακτική θεραπεία λοιμώξεων ήπιας προς μέτριας αλλά και σοβαρότερης μορφής, σε περιοχές όπου η ανθεκτικότητα των βακτηριδίων δεν εγείρει σημαντικές ανησυχίες.

Η CHMP αποφάσισε ότι, λόγω των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών του κλαβουλανικού οξέος και της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής εικόνας του συγκεκριμένου αναστολέα β-λακταμάσης, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της δόσης των 125 mg που χορηγείται τρεις φορές την ημέρα. Ως εκ τούτου, η μέγιστη ημερήσια δόση αμοξικιλίνης που χορηγείται στην αναλογία 2:1 είναι 750 mg. Σύμφωνα με τα δεδομένα, η ημερήσια αυτή δόση είναι κατάλληλη μόνο για παθογόνα με $MIC_{90} \leq 1$ $\mu\text{g/mL}$, δηλαδή παθογόνα για τα οποία ο χρόνος υπέρβασης της MIC είναι $\geq 40\%$. Ως εκ τούτου, η αναλογία 2:1 ενδείκνυται για περιοχές οι οποίες δεν αντιμετωπίζουν επί του παρόντος σοβαρά προβλήματα με μη ευαίσθητους στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκους. Η CHMP εξέφρασε τις ανησυχίες της σχετικά με το γεγονός ότι εάν στο μέλλον κινηθεί αποκεντρωμένη διαδικασία/διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης σε κράτη μέλη όπου δεν κυκλοφορούν σκευάσματα με την αναλογία 2:1 και τα οποία αντιμετωπίζουν προβλήματα με μη ευαίσθητους στην πενικιλίνη πνευμονόκοκκους, ενδέχεται να ζητηθεί από τα κράτη αυτά να εγκρίνουν την εν λόγω αναλογία. Προκειμένου να αποτραπεί αυτό το ενδεχόμενο, η CHMP δήλωσε ότι:

*«Όλα τα πιθανά σκευάσματα του Augmentin δεν είναι κατάλληλα για χρήση σε όλες τις χώρες της ΕΕ». Η επιλογή μεταξύ των σκευασμάτων που κυκλοφορούν στα εκάστοτε κράτη μέλη της ΕΕ πρέπει να πραγματοποιείται ανάλογα με τον επιπολασμό ορισμένων τύπων βακτηριδιακής ανθεκτικότητας, η οποία παρουσιάζει πολλές διακυμάνσεις μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ και αναπόφευκτα διαφοροποιείται με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, τυχόν μελλοντικές αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για σκευάσματα του Augmentin πρέπει να τεκμηριώνονται από διερεύνηση της καταλληλότητας των συγκεκριμένων σκευασμάτων στα επιλεγμένα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Πρέπει να διερευνάται, ιδίως, ο επιπολασμός των μη ευαίσθητων στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκων στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, καθώς και η καταλληλότητα της δόσης αμοξικιλίνης των σκευασμάτων για τα οποία ζητείται άδεια κυκλοφορίας όσον αφορά την αντιμετώπιση αυτών των οργανισμών. Για παράδειγμα, τα δισκία των 250/125 mg δεν είναι κατάλληλα για χρήση σε κράτη μέλη της ΕΕ όπου είναι συνήθης η εμφάνιση στελεχών *Streptococcus pneumoniae* μη ευαίσθητων ή ανθεκτικών στην πενικιλίνη. Αυτό συμβαίνει διότι η ημερήσια δόση αμοξικιλίνης που χορηγείται με τη συγκεκριμένη συσκευασία δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων βακτηριδίων. Επίσης, δεν συνιστάται η αύξηση των ημερησίων δόσεων αμοξικιλίνης μέσω διπλασιασμού του αριθμού των δισκίων 250/125 mg που χορηγούνται ημερησίως, διότι αυτό συνεπάγεται χορήγηση ασκόπως υψηλών δόσεων κλαβουλανικού οξέος. Ως εκ τούτου, πρέπει να επιλέγεται εναλλακτικό σκεύασμα Augmentin.*

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τη συζήτηση επί των κοινών ενδείξεων για τις αναλογίες 2:1, 4:1, 7:1 και 8:1 και ενέκρινε και εξέδωσε την παρακάτω εναρμονισμένη διατύπωση για τις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

- Οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα (καταλλήλως διαγνωσμένη)
- Κυστίτιδα
- Πνευμονοφρίτιδα
- Κυτταρίτιδα
- Δήγματα ζώων
- Σοβαρό οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 4:1

Μέχρι στιγμής, η αναλογία 4:1 είναι ευρέως εγκεκριμένη στην Ευρώπη, ενώ η έγκριση της χορηγούμενης τρις ημερησίως δόσης το 1984 υποστηρίχθηκε από κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Ο ΚΑΚ παρέθεσε τις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις και διερεύνησε ιδίως τις ενδείξεις για λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού, κοιλιακές λοιμώξεις, λοιμώξεις της

αναπνευστικής οδού και λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, παραπέμποντας σε πλήθος κλινικών μελετών και κατευθυντήριων γραμμών που συνιστούν τη χρήση της αναλογίας 4:1. Ο ΚΑΚ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με Augmentin 4:1 είναι τεκμηριωμένη όσον αφορά τις αιτούμενες ενδείξεις και ότι αποτελεί για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους μια εξόχως επωφελή θεραπεία λοιμώξεων ήπιας προς μέτριας αλλά και σοβαρότερης μορφής, σε περιοχές όπου η ανθεκτικότητα των βακτηριδίων δεν εγείρει σημαντικές ανησυχίες. Ο ΚΑΚ παρέθεσε τα επιχειρήματα που παρουσίασε για την αναλογία 2:1, θεωρώντας πως τα σκευάσματα αναλογίας 4:1 που χορηγούνται από το στόμα είναι δραστικά κατά πληθώρας παθογόνων και ότι η χρήση τους είναι αιτιολογημένη.

Η CHMP συμφώνησε με το βασικό συμπέρασμα του ΚΑΚ, όμως νέες μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας μεταξύ της αναλογίας 4:1 και 8:1 κατέδειξαν σαφή υπεροχή της αναλογίας 4:1, όταν οι αιτιολογικοί παράγοντες ήταν βακτηρίδια με υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης. Όσον αφορά τις ενδείξεις που ήδη συζητήθηκαν για την αναλογία 2:1, η μόνη διαφορά συνίσταται στην αυξημένη δόση αμοξικιλίνης των 0,5 g τρεις φορές την ημέρα (ενήλικες). Η αύξηση αυτή της αμοξικιλίνης καθιστά σαφώς την αναλογία 4:1 καταλληλότερη από την αναλογία 2:1 η οποία μπορεί να είναι κατάλληλη για ορισμένες ενδείξεις σε ορισμένες, τουλάχιστον, περιοχές. Το μεγαλύτερο πρόβλημα έγκειται στις τεράστιες περιφερειακές ή ακόμη και τοπικές αποκλίσεις σε ευρωπαϊκό άλλα και εθνικό επίπεδο. Ο ΚΑΚ υπέβαλε μια κοινή συζήτηση σχετικά με τη συλλογιστική της χρήσης Augmentin 2:1 και 4:1. Η αναλογία 4:1 συζητήθηκε περαιτέρω από τη CHMP, η οποία επεσήμανε ότι η μέγιστη ημερήσια χορηγούμενη δόση αμοξικιλίνης είναι 1500 mg. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ, η συγκεκριμένη ημερήσια δόση είναι κατάλληλη μόνο για παθογόνα με $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$, δηλαδή μόνο για παθογόνα με χρόνο υπέρβασης της $MIC \geq 40\%$. Ως εκ τούτου, η αναλογία 4:1 δεν θεωρείται αποτελεσματική κατά των ανθεκτικών στην πενικιλίνη *S. pneumoniae*.

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τη συζήτηση επί των κοινών ενδείξεων για τις αναλογίες 2:1, 4:1, 7:1 και 8:1 και ενέκρινε και εξέδωσε την παρακάτω εναρμονισμένη διατύπωση για τις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

- Οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα (δεόντως διαγνωσμένη)
- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (καταλλήλως διαγνωσμένης)
- Πνευμονία της κοινότητας
- Κυστίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών ιδίως κυτταρίτιδα, δήγματα ζώων, σοβαρό οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα.
- Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, ιδίως οστεομυελίτιδα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 7:1

Η αναλογία 7:1 αναπτύχθηκε για δοσολογικά σχήματα χορηγούμενα δις ημερησίως, με σκοπό να καταστούν πιο εύληπτα και, συνεπώς, να βελτιωθεί η συμμόρφωση προς τα αρχικά σχήματα χαμηλότερης αναλογίας που χορηγούνται τρεις φορές την ημέρα. Αυτό διότι η μεσημεριανή δόση δεν ήταν βολική και επειδή η χορήγηση δις ημερησίως είχε επικρατήσει περισσότερο ως δοσολογικό σχήμα απ' ό,τι η χορήγηση τρις ημερησίως. Η αναλογία εγκρίθηκε τη δεκαετία του 1990. Τόσο στο εναιώρημα ενηλίκων όσο και στο παιδιατρικό εναιώρημα, η μοναδιαία δόση του κλαβουλανικού οξέος παραμένει η ίδια, αλλά πλέον χορηγείται δύο φορές αντί για τρεις ημερησίως, δεδομένου ότι επαρκεί για την προστασία της αμοξικιλίνης από τη δράση των β-λακταμασών. Ο ΚΑΚ παρέθεσε τις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις, διερευνώντας ειδικότερα τη χρήση της συγκεκριμένης αναλογίας στις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, στην υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα, στη μέση ωτίτιδα, στην παραρρινοκολπίτιδα, στις λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και της ουροφόρου οδού, καθώς και στις λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής και της ουρογεννητικής

οδού, και ανέλυσε τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική καταδεικνύοντας τη βακτηριολογική ισοδυναμία των σκευασμάτων που χορηγούνται δύο και τρεις φορές ημερησίως. Ο ΚΑΚ έκρινε πως η αναλογία 7:1 είναι επαρκώς καθιερωμένη στην κλινική πρακτική και παρέθεσε κατευθυντήριες γραμμές που συνιστούν το Augmentin καταλήγοντας πως η αναλογία 7:1 αντιπροσωπεύει για τους κλινικούς ιατρούς ένα πολύτιμο αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, κατάλληλο για τη θεραπεία ποικίλων βακτηριδιακών λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Οι ενδείξεις υποστηρίζονται από κλινικά δεδομένα, τιμές $T > MIC$ και δημοσιεύσεις σε επιθεωρήσεις που έχουν υποβληθεί σε κρίση από ομότιμους.

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τη συζήτηση επί των κοινών ενδείξεων για τις αναλογίες 2:1, 4:1, 7:1 και 8:1 και ενέκρινε και εξέδωσε την παρακάτω εναρμονισμένη διατύπωση για τις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

- Οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα (δεόντως διαγνωσμένη)
- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (δεόντως διαγνωσμένες)
- Πνευμονία της κοινότητας
- Κυστίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών ιδίως κυτταρίτιδα, δήγματα ζώων, σοβαρό οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα
- Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, ιδίως οστεομυελίτιδα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 8:1

Το σκεύασμα Augmentin με αναλογία 8:1 έλαβε άδεια κυκλοφορίας το 1990, κατόπιν ανησυχιών που εκφράστηκαν για τον αυξανόμενο επιπολασμό ανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae* στη Γαλλία, ιδίως σε μικρά παιδιά με οξεία μέση ωτίτιδα. Την εποχή εκείνη, για τη θεραπεία παιδικών λοιμώξεων χρησιμοποιούνταν ευρέως το Augmentin με αναλογία 4:1. Η χαμηλότερη δόση αμοξικιλίνης που περιέχεται στην αναλογία 4:1 θεωρήθηκε ανεπαρκής για την επίτευξη των επιπέδων ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης αμοξικιλίνης που απαιτούνται για την εκρίζωση στελεχών *S. pneumoniae* με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη. Ο ΚΑΚ παρέθεσε τις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις και συζήτησε δεδομένα από κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία της μέσης ωτίτιδας και λοιμώξεων της ουροφόρου οδού σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς, καταδεικνύοντας τη βιοϊσοδυναμία του δοσολογικού σχήματος 8:1 για ενήλικες προς το παιδιατρικό σχήμα 8:1, καθώς και την αποτελεσματικότητα της αναλογίας 8:1 χορηγούμενης τρεις φορές ημερησίως σε ενήλικες. Κατά συνέπεια, το σχήμα αυτό έχει πλέον καθιερωθεί στη Γαλλία για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες, περιλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας, της οξείας έξαρσης χρόνιας βρογχίτιδας, της οξείας βρογχίτιδας, της οξείας μέσης ωτίτιδας και της παραρρινοκολπίτιδας. Ο ΚΑΚ παρέθεσε επίσης μια σειρά δημοσιευμένων μελετών και διερεύνησε άλλες ενδείξεις, όπως λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών (SSTI), λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, κοιλιακή λοίμωξη, πυελική φλεγμονώδης νόσος, λοιμώξεις της ουροφόρου οδού και οδοντικές λοιμώξεις. Τέλος, ο ΚΑΚ εξέτασε τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική της αναλογίας 8:1, αναφέροντας πως από τις μέσες τιμές του χρόνου υπέρβασης της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης ($T > MIC$) σε σταθερή κατάσταση προκύπτει ότι το συγκεκριμένο σκεύασμα χορηγούμενο τρεις φορές ημερησίως επιτυγχάνει μέγιστη εκρίζωση στελεχών *S. pneumoniae* όταν οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης ή του συνδυασμού αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος είναι μικρότερες ή ίσες με 2μg/mL και ότι είναι σχετικά αποτελεσματικό κατά στελεχών με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση 4μg/mL. Σε σοβαρές λοιμώξεις και για παθογόνα με υψηλότερες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις, η αναλογία 8:1 είναι δραστική κατά πολλών από τα παθογόνα-στόχους. Ο ΚΑΚ κατέληξε ότι η αναλογία 8:1 είναι καταλληλότερη από την αναλογία 4:1 για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων ενώ, από in vivo αποτελέσματα, επιβεβαιώνεται η πρόβλεψη της ανάλυσης ΦΚ/ΦΔ ότι το Augmentin 8:1 θα είναι

αποτελεσματικό κατά λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη του *S. pneumoniae* με υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης (2-4μg/mL).

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αναλογία 8:1 είναι συγκρίσιμη με την αναλογία 7:1 σε ό,τι αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τη συζήτηση των κοινών ενδείξεων για τις αναλογίες 2:1, 4:1, 7:1 και 8:1 και ενέκρινε την παρακάτω εναρμονισμένη διατύπωση για τις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

- *Οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα (δεόντως διαγνωσμένη)*
- *Οξεία μέση ωτίτιδα*
- *Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (δεόντως διαγνωσμένες)*
- *Πνευμονία της κοινότητας*
- *Κυστίτιδα*
- *Πνευμονοφρίτιδα*
- *Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών ιδίως κυτταρίτιδα, δήγματα ζώων, σοβαρό οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα*
- *Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, ιδίως οστεομυελίτιδα.*

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ AUGMENTIN ES (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 14:1

Το Augmentin ES, παιδιατρικό εναιώρημα, αναπτύχθηκε βάσει κλινικών μελετών της οξείας μέσης ωτίτιδας και των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων από πειραματόζωα, με σκοπό τη βελτίωση της εκρίζωσης των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae* (PRSP), με ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις πενικιλίνης έως και 4μg/mL. Η αναλογία αυτή ανταποκρίθηκε σε μια ιατρική ανάγκη που διατυπώθηκε σε θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες συνιστούσαν αυξημένες δόσεις αμοξικιλίνης για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, ιδίως σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό ανθεκτικών στελεχών *S. Pneumoniae*, ιδίως στελεχών ανθεκτικών στην πενικιλίνη (PRSP). Ο ΚΑΚ παρέθεσε τις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις και διερεύνησε λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, την οξεία μέση ωτίτιδα, την πνευμονία της κοινότητας, τη φαρυγγοαμυγδαλίτιδα και την παραρρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών και λοιμώξεις της ουροφόρου οδού. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να αποσύρει την ένδειξη για τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών και για τη φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, καθώς και την αρχικά προτεινόμενη ένδειξη για τις λοιμώξεις της ουροφόρου οδού.

Η ανάπτυξη του Augmentin ES (14:1) βασίστηκε σε φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα καθώς και σε μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που συνιστούσαν αυξημένη δόση αμοξικιλίνης δύο φορές την ημέρα διατηρώντας σταθερή τη δόση κλαβουλανικού οξέος που υπήρχε στην υφιστάμενη αναλογία 7:1 του Augmentin. Ο ΚΑΚ εκτίμησε πως οι ενδείξεις τεκμηριώνονταν από τα κλινικά, τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και τις δημοσιεύσεις και τις θεώρησε, ως εκ τούτου, κατάλληλες για τη συγκεκριμένη αναλογία. Η CHMP επεσήμανε ότι το Augmentin ES μελετήθηκε για παιδιατρική χρήση στην εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα οξεία μέση ωτίτιδα στην οποία υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για την παρουσία στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες ή στελεχών *S. pneumoniae* με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη. Λόγω αυτών των ανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων, το συγκεκριμένο σκεύασμα υψηλής δόσης μπορεί να γίνει αποδεκτό για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας. Δεδομένου, όμως, ότι δεν υποβλήθηκε τεκμηρίωση των ενδείξεων πέραν της οξείας μέσης ωτίτιδας και της πνευμονίας της κοινότητας, οι υπόλοιπες ενδείξεις πρέπει να διαγραφούν. Ο ΚΑΚ παραδέχθηκε ότι στο πλαίσιο του προγράμματος της φάσης III μελετήθηκε μόνο η οξεία μέση ωτίτιδα και ότι οι υπόλοιπες ενδείξεις, περιλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας, της οξείας βακτηριδιακής παραρρινοκολπίτιδας και της λοίμωξης του δέρματος και των μαλακών ιστών παρεκτάθηκαν βάσει αρχών ΦΚ/ΦΔ, καθώς από τα αποτελέσματα των μελετών οξείας μέσης ωτίτιδας προκύπτει ότι η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική μπορεί να προβλέψει το κλινικό αποτέλεσμα. Ο ΚΑΚ υπέβαλε εκτενείς αιτιολογήσεις προκειμένου να διατηρήσει την ένδειξη της οξείας βακτηριδιακής παραρρινοκολπίτιδας.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ελλείπει δεδομένων αποτελεσματικότητας, η παρεκβολή της αποτελεσματικότητας από την οξεία μέση ωτίτιδα στην οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα δεν τεκμηριώνεται. Όσον αφορά την πνευμονία της κοινότητας, η αναλογία 14:1 θεωρείται ότι καλύπτει επαρκώς τα ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του *S. pneumoniae* (PRSP). Αν και δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα κατά της πνευμονίας της κοινότητας σε παιδιά, θεωρείται εφικτή η παρέκταση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τις μελέτες σε ενήλικες. Εξετάστηκε επίσης το ενδεχόμενο να περιοριστεί η χρήση του Augmentin σε ενδείξεις για τις οποίες απαιτούνται αμφότερα τα συστατικά του. Επειδή το Augmentin ES μελετήθηκε στο πλαίσιο της αντιμετώπισης ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae*, υιοθετήθηκε μια διατύπωση με την οποία οι συνταγογράφοι ενημερώνονται ότι η συγκεκριμένη αναλογία είναι κατάλληλη για χρήση στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται, ή πιθανολογείται ότι προκαλούνται, από ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του *S. pneumoniae*. Εν ολίγοις, η CHMP ενέκρινε και εξέδωσε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση για συμπερίληψη στις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

«Το Augmentin ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και σωματικού βάρους μικρότερου από 40 kg, οι οποίες προκαλούνται ή πιθανολογείται ότι προκαλούνται από ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του *S. pneumoniae* (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1):

- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Πνευμονία της κοινότητας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ AUGMENTIN SR (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 16:1

Μετά την κυκλοφορία των χορηγούμενων τρις και δις ημερησίως δοσολογικών σχημάτων του Augmentin, η ανθεκτικότητα των παθογόνων της αναπνευστικής οδού στην πενικιλίνη αυξήθηκε εν γένει σημαντικά. Κατά συνέπεια, πολλές κατευθυντήριες γραμμές για ενδείξεις όπως η πνευμονία της κοινότητας και η οξεία βακτηριδιακή ρινοπαραρρινοκολπίτιδα συνιστούσαν υψηλότερες δόσεις αμοξικιλίνης προκειμένου να διασφαλιστεί η συνεχιζόμενη εκρίζωση των λοιμώξεων που είχαν προκληθεί από ανθεκτικά παθογόνα και να μειωθεί η πιθανότητα εξάπλωσης. Κατά συνέπεια, το Augmentin SR αναπτύχθηκε προκειμένου να ανταποκριθεί σε αυτήν την καινούργια ιατρική ανάγκη. Το Augmentin SR είναι ένα σκεύασμα με βελτιωμένη φαρμακοκινητική, το οποίο αναπτύχθηκε για τη μεγιστοποίηση της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και την παροχή αποτελεσματικότερης θεραπείας κατά παθογόνων με μειωμένη ευαισθησία στην αμοξικιλίνη και στην πενικιλίνη, ιδίως κατά του *S. pneumoniae*. Το δισκίο έχει μία στρώση τριυδρικής αμοξικιλίνης άμεσης αποδέσμευσης (562,5mg) και κλαβουλανικού οξέος (62,5mg) και μία στρώση νιτρικής αμοξικιλίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (437,5mg). Η φαρμακοκινητική του κλαβουλανικού οξέος είναι η ίδια με τη φαρμακοκινητική των συμβατικών σκευασμάτων Augmentin. Ο ΚΑΚ παρέθεσε τις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις για το Augmentin SR και διερεύνησε διεξοδικά μια σειρά ενδείξεων, καθώς και τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική, δηλώνοντας ότι υπάρχουν *in vivo* δεδομένα που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του Augmentin SR κατά λοιμώξεων που προκαλούνται από το *S. Pneumoniae*, με υψηλές ελάχιστες συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης (4-8μg/mL). Ο ΚΑΚ θεώρησε πως τα αποτελέσματα της φάσης III επιβεβαιώνουν την προβλεφθείσα αποτελεσματικότητα του Augmentin SR σε κλινικό περιβάλλον και παρέπεμψε σε μια σειρά κατευθυντήριων γραμμών βάσει των οποίων καθιερώνεται το Augmentin SR στην κλινική πρακτική.

Η CHMP επεσήμανε ότι παρόλο που για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης αναλογίας εφαρμόστηκαν αρχές φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, δεν διεξήχθη κανονική ανάλυση ΦΚ/ΦΔ στην κλινική βάση δεδομένων. Ο ΚΑΚ απάντησε ότι το Augmentin SR αναπτύχθηκε προκειμένου να αντιμετωπιστεί μια ιατρική ανάγκη που δεν είχε καλυφθεί (εκρίζωση των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae* με ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις πενικιλίνης ≥ 2 μg/ml στις λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού) και ότι το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιελάμβανε μελέτες ΦΚ για την αξιολόγηση των βελτιωμένων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων. Από την επισκόπηση των

δεδομένων διαπιστώθηκαν τα κλινικά οφέλη του σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία συγκροτούν την επιστημονική βάση της χορήγησης των ισχυουσών εθνικών αδειών για το Augmentin SR. Ο ΚΑΚ υπέβαλε μια περιεκτική περίληψη των βασικών μελετών που αξιολογήθηκαν, καθώς και περαιτέρω αιτιολογήσεις και δεδομένα για την τεκμηρίωση της ένδειξης για πνευμονία της κοινότητας, οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα και οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας. Ο ΚΑΚ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι από την εμπειρική χρήση καταδεικνύεται η βακτηριολογική και κλινική αποτελεσματικότητα του Augmentin SR κατά βασικών ευαίσθητων και ανθεκτικών αναπνευστικών παθογόνων. Το φάρμακο έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμο σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών στην αμοξικιλίνη ή πολυανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae* και σε επιλεγμένους ασθενείς (δηλαδή με απομονωμένα στελέχη *S. pneumoniae* και ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης +/- κλαβουλανικού οξέος έως και 4μg/mL).

Η CHMP αποδέχθηκε την επιστημονική επιχειρηματολογία και τη θεωρητική εξέταση της ΦΚ/ΦΔ ως βάση για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου σκευάσματος καθώς και το γεγονός ότι το σκεύασμα προορίζεται αποκλειστικά για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του *S. pneumoniae*. Η ένδειξη για την πνευμονία της κοινότητας είναι τεκμηριωμένη αλλά οι ενδείξεις για την οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα και την οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας έπρεπε να αποτελέσουν αντικείμενο περαιτέρω συζήτησης. Επισημάνθηκε ότι η συνιστώμενη δοσολογία για την αναλογία 16:1 είναι μια ημερήσια δόση 4g αμοξικιλίνης και 250 mg κλαβουλανικού οξέος με την οποία επιτυγχάνονται στον ορό συγκεντρώσεις αποτελεσματικές ακόμη και κατά των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae*. Ως εκ τούτου, η αναλογία 16:1 αναμένεται να είναι αποτελεσματική για όλες τις ενδείξεις για τις οποίες έχει διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα των άλλων σκευασμάτων. Παρόλα αυτά, επειδή τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών περιορίζονται ως επί το πλείστον σε δεδομένα που αφορούν ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας παρουσία συννοσηροτήτων, η CHMP περιόρισε την ένδειξη στην πνευμονία της κοινότητας. Επίσης, η χρήση του Augmentin είναι σκόπιμο να περιοριστεί σε ενδείξεις για τις οποίες απαιτούνται αμφότερα τα συστατικά του. Επειδή το Augmentin SR μελετήθηκε, υποβλήθηκε σε κλινικές δοκιμές και εγκρίθηκε για τη θεραπεία ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae*, υιοθετήθηκε μια διατύπωση με την οποία οι συνταγογράφοι ενημερώνονται ότι η συγκεκριμένη αναλογία είναι κατάλληλη για χρήση στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται, ή πιθανολογείται ότι προκαλούνται, από ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του *S. pneumoniae*. Εν ολίγοις, η CHMP ενέκρινε και εξέδωσε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση για συμπερίληψη στις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

«Το Augmentin ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας τουλάχιστον 16 ετών, η οποία προκαλείται ή πιθανολογείται ότι προκαλείται από ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του S. pneumoniae (βλ. παράγραφο 5.1).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ AUGMENTIN ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ 5:1 ΚΑΙ 10:1

Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο Augmentin ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων οι οποίες θεωρείται ότι απαιτούν παρεντερική θεραπεία λόγω της σοβαρότητάς τους ή στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία από το στόμα. Έχουν αναπτυχθεί δύο σκεύασματα ενδοφλέβιας χορήγησης με διαφορετικές αναλογίες: ένα σκεύασμα με αναλογία 5:1 και ένα με αναλογία 10:1. Οι δύο αυτές αναλογίες προσδίδουν ευελιξία στο δοσολογικό σχήμα της αμοξικιλίνης, διασφαλίζοντας παράλληλα τη χορήγηση της κατάλληλης μοναδιαίας δόσης κλαβουλανικού οξέος. Ο ΚΑΚ υπέβαλε συγκριτικές και μη συγκριτικές κλινικές μελέτες με τις οποίες στοιχειοθετείται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα και παρέθεσε τις υπό μελέτη ενδείξεις. Σύμφωνα με τις μελέτες, η δόση των 1,2g (1000/200 mg, αναλογία 5:1) χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως αρκεί εν γένει για τη θεραπεία και, σε πολλές περιπτώσεις, την ενδοφλέβια θεραπεία ακολούθησε θεραπεία από το στόμα. Ο ΚΑΚ υπέβαλε μεγάλο όγκο δεδομένων προς τεκμηρίωση της χρήσης ενδοφλεβίως χορηγούμενου Augmentin, περιλαμβανομένων μελετών και άρθρων επισκόπησης τα οποία επιβεβαιώνουν την

αποτελεσματικότητα τόσο της ενδοφλέβιας όσο και της διαδοχικής ενδοφλέβιας/από το στόμα θεραπείας λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού με Augmentin.

Η CHMP συμφώνησε εν γένει με το συμπέρασμα του ΚΑΚ, αλλά διερεύνησε περαιτέρω τις ενδείξεις για τις λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού, της ανώτερης αναπνευστικής οδού, τις γυναικολογικές λοιμώξεις, τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, τις λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων και την πρόληψη χειρουργικών λοιμώξεων, και ενέκρινε και εξέδωσε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση για συμπερίληψη στις εναρμονισμένες ΠΧΠ:

- *Σοβαρές λοιμώξεις του αυτιού, της μύτης και του λάρυγγα (όπως μαστοειδίτιδα, περιαμυγδαλικές λοιμώξεις, επιγλωττίτιδα και παραρρινοκολπίτιδα όταν συνοδεύονται από σοβαρές συστηματικές ενδείξεις και συμπτώματα)*
- *Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (δεόντως διαγνωσμένες)*
- *Πνευμονία της κοινότητας*
- *Κυστίτιδα*
- *Πυελονεφρίτιδα*
- *Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών ιδίως κυτταρίτιδα, δήγματα ζώων, σοβαρό οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα*
- *Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, ιδίως οστεομυελίτιδα.*
- *Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις*
- *Λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων*

Πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με μείζονες χειρουργικές διαδικασίες σε ενήλικες, όπως επεμβάσεις:

- *στη γαστρεντερική οδό*
- *στην πυελική κοιλότητα*
- *στο κεφάλι και στον αυχένα*
- *στον χοληδόχο πόρο*

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα διάφορα σκευάσματα Augmentin με διαφορετικές αναλογίες αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος επιτρέπουν στο συνταγογράφο να μεταβάλλει τη δόση κάθε συστατικού χωριστά και παράλληλα του παρέχουν την ευελιξία να χορηγήσει δισκίο συνδυασμού ή ένεση. Το σκεπτικό είναι να διατηρηθεί μια σταθερή δόση κλαβουλανικού οξέος για κάθε δόση Augmentin, τροποποιώντας την ποσότητα αμοξικιλίνης ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης, το σημείο της λοίμωξης (και, κατ' επέκταση, το πιθανό φάσμα παθογόνων) και με τον τοπικό μηχανισμό ευαισθησίας των πιθανών παθογόνων στο συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος. Για να διαμορφωθούν εναρμονισμένες συστάσεις προς όλες τις χώρες, για κάθε σκεύασμα προτείνονται, τόσο για ενήλικες όσο και παιδιά, μια συνήθης δόση και μια υψηλότερη δόση. Τα υψηλότερα δοσολογικά σχήματα ενδέχεται να είναι κατάλληλα για ορισμένες ενδείξεις και για περιοχές με μεγαλύτερο επιπολασμό ανθεκτικών οργανισμών, ακόμη και εάν η λοίμωξη δεν χαρακτηρίζεται σοβαρή. Συνεπώς, σε ό,τι αφορά την επιλογή της κατάλληλης συνολικής ημερήσιας δόσης αμοξικιλίνης για λοιμώξεις ποικίλης σοβαρότητας, παρατηρείται στις συστάσεις μια σχετική αλληλοεπικάλυψη η οποία επιτρέπει στο συνταγογράφο να επιλέξει το καταλληλότερο δοσολογικό σχήμα για τις ιδιαίτερες ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς (περιλαμβανομένης της ηλικίας, του σωματικού βάρους και της νεφρικής λειτουργίας). Οι παιδιατρικές συστάσεις εναρμονίστηκαν βάσει του εύρους του σωματικού βάρους και όχι της ηλικίας, με μοναδική εξαίρεση ένα κατώτατο όριο ηλικίας για ασθενείς εξαιρετικά νεαρής ηλικίας. Απλοποιήθηκαν και εναρμονίστηκαν επίσης οι συστάσεις για τη δοσολογία ασθενών με μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία.

Προστέθηκαν επίσης διατυπώσεις για σκευάσματα που περιέχουν 125 mg κλαβουλανικού οξέος ανά δόση, σύμφωνα με τις οποίες στην περίπτωση που απαιτείται υψηλότερη δόση αμοξικιλίνης συνιστάται η χορήγηση άλλης αναλογίας Augmentin προκειμένου να αποφεύγεται η χορήγηση

ασκόπως υψηλών ημερήσιων δόσεων κλαβουλανικού οξέος. Όλες οι συζητήσεις σχετικά με συγκεκριμένες αναλογίες του Augmentin παρατίθεται στη συνέχεια.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 2:1

Η συγκεκριμένη αναλογία δεν συνιστάται για χορήγηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των έξι ετών. Στους ενήλικες, η υψηλότερη δόση συνιστάται για σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της ουροφόρου οδού και της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Στα παιδιά, η υψηλότερη δόση συνιστάται για λοιμώξεις όπως η μέση ωτίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, οι λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και της ουροφόρου οδού. Η CHMP ενέκρινε τις συστάσεις δοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό βάσει του εύρους σωματικού βάρους, καθώς και την εισήγηση για διαφορετικά δοσολογικά σχήματα λαμβάνοντας υπόψη το επιχείρημα ότι «η επιλογή δοσολογικού σχήματος καθορίζεται από το επικρατόν βασικό επίπεδο ανθεκτικότητας και από παράγοντες όπως η σοβαρότητα της λοίμωξης». Παρόλα αυτά, δεδομένων των αποτελεσμάτων των πιο πρόσφατων μελετών, η CHMP συμπεριέλαβε τη διατύπωση ότι τα χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα (2:1 και 4:1) δεν είναι κατάλληλα για χρήση όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τα πιθανά παθογόνα να έχουν μειωμένη ευαισθησία ή να επιδεικνύουν ανθεκτικότητα σε παράγοντες β-λακτάμης που δεν οφείλονται σε βήτα λακταμάσες ευαίσθητες σε αναστολή από το κλαβουλανικό οξύ. Η παράγραφος σχετικά με την ημερήσια δόση αναθεωρήθηκε και έγινε πιο κατανοητή. Το κείμενο σχετικά με τη δοσολογία αναθεωρήθηκε και παρέχει οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση του εναιωρήματος Augmentin σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και βάρους κάτω των 40 kg. Η CHMP προέβη επίσης σε διαφοροποίηση μεταξύ των δισκίων (και των διαλυτών δισκίων) με αναλογία 2:1 και της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Το κατώτατο όριο για τα δισκία είναι 40 kg σωματικού βάρους βάσει της ελάχιστης δόσης (250/125 mg τρεις φορές ημερησίως), ενώ το κατώτατο όριο ηλικίας είναι τα 6 έτη, βάσει των επί του παρόντος εγκεκριμένων σκευασμάτων με αναλογία 2:1.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 4:1

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με δόσεις υψηλότερες από 40/10 mg/kg/ημερησίως σε παιδιά κάτω των 2 ετών. Στους ενήλικες, η υψηλότερη δόση συνιστάται για σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της ουροφόρου οδού και της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Στα παιδιά, η υψηλότερη δόση συνιστάται για λοιμώξεις όπως η μέση ωτίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, οι λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και της ουροφόρου οδού. Συνολικά, η CHMP ενέκρινε τις συστάσεις δοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό βάσει του εύρους σωματικού βάρους, καθώς και την εισήγηση για διαφορετικά δοσολογικά σχήματα λαμβάνοντας υπόψη το επιχείρημα ότι «η επιλογή δοσολογικού σχήματος καθορίζεται από το επικρατόν βασικό επίπεδο ανθεκτικότητας και (σε μερικά κράτη μέλη) από παράγοντες όπως η σοβαρότητα της λοίμωξης». Παρόλα αυτά, δεδομένων των αποτελεσμάτων των πιο πρόσφατων μελετών, η CHMP συμπεριέλαβε τη διατύπωση ότι τα χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα (2:1 και 4:1) δεν είναι κατάλληλα για χρήση όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τα πιθανά παθογόνα να έχουν μειωμένη ευαισθησία ή να επιδεικνύουν ανθεκτικότητα σε παράγοντες β-λακτάμης, που δεν οφείλονται σε βήτα λακταμάσες ευαίσθητες σε αναστολή από το κλαβουλανικό οξύ. Η παράγραφος σχετικά με την ημερήσια δόση αναθεωρήθηκε και έγινε πιο κατανοητή.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 7:1

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με δόσεις υψηλότερες από 45/6,4 mg/kg/ημερησίως σε παιδιά κάτω των 2 ετών, δεν είναι εφικτή η διατύπωση συστάσεων δοσολογίας για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Στους ενήλικες, η υψηλότερη δόση συνιστάται για σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της ουροφόρου οδού και της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Στα παιδιά, η υψηλότερη δόση συνιστάται για λοιμώξεις όπως η μέση ωτίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, οι λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και της ουροφόρου οδού. Συνολικά, η CHMP ενέκρινε και προσέθεσε μια

διατύπωση η οποία απηχεί το προτεινόμενο σχήμα σε ό,τι αφορά τη ΦΚ/ΦΔ αιτιολόγηση και τον επιπολασμό της ανθεκτικότητας σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

Το κείμενο σχετικά με την ημερήσια δόση αναθεωρήθηκε και έγινε πιο κατανοητό. Ενσωματώθηκαν τα διαθέσιμα δεδομένα που υποστηρίζουν τα δοσολογικά σχήματα δις και τρις ημερησίως, με το πρώτο να αποτελεί τη συνήθη δόση και το δεύτερο να αναφέρεται ως η υψηλότερη δόση *ιδίως για λοιμώξεις όπως η μέση ωτίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, οι λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και οι λοιμώξεις της ουροφόρου οδού*, γεγονός που παρέχει στο συνταγογράφο ευελιξία επιλογής του πλέον κατάλληλου δοσολογικού σχήματος βάσει των κλινικών και τοπικών/περιφερειακών παραγόντων.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 8:1

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μηνός. Ως εκ τούτου, δεν είναι εφικτή η διατύπωση συστάσεων δοσολογίας για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Στους ενήλικες, η υψηλότερη δόση συνιστάται για σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της ουροφόρου οδού και της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Στα παιδιά ηλικίας 1 μηνός και άνω, η υψηλότερη δόση συνιστάται για πιο σοβαρές λοιμώξεις. Η CHMP συνέστησε την απόσυρση των συστάσεων για διπλασιασμό κατά προτίμηση των δοσολογικών σχημάτων με αναλογίες 2:1 και 4:1 προκειμένου να χρησιμοποιηθεί υψηλότερη αναλογία αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ όπως οι αναλογίες 7:1 και 8:1.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ειδική μνεία για μέγιστη αποδεκτή ημερήσια δόση κλαβουλανικού οξέος. Επειδή η ημερήσια δόση των 375 mg θεωρείται ότι αναστέλλει επαρκώς τις ευαίσθητες βήτα λακταμάσες, η προτεινόμενη διατύπωση θεωρήθηκε ότι περιγράφει καλύτερα την κατάσταση απ' ό,τι η μνεία μιας μέγιστης ημερήσιας δόσης. Η CHMP συμφώνησε καθώς αυτό συνεπάγεται συνήθη ημερήσια δόση κλαβουλανικού οξέος για όλα τα σκευάσματα 125 mg κλαβουλανικού οξέος ανά δόση. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της εν λόγω συνήθους ημερήσιας δόσης, η οποία είναι στην ουσία η μέγιστη ημερήσια δόση, γεγονός που συμβάλλει στην ασφαλή χρήση του Augmentin. Η συνήθης δόση χορηγείται τρις ημερησίως και η CHMP περιόρισε τη χρήση της χαμηλότερης δόσης στις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών και στη μη σοβαρή παραρρινοκολπίτιδα.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN ES (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 14:1

Το Augmentin με αναλογία 14:1 αναπτύχθηκε ειδικά για χρήση σε παιδιά (που ζυγίζουν λιγότερο από 40kg), σε περιπτώσεις όπου απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης, αλλά με την ίδια μοναδιαία δόση κλαβουλανικού οξέος. Οι συστάσεις δοσολογίας για το Augmentin ES υποστηρίζονται από δεδομένα κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για την οξεία μέση ωτίτιδα. Η συνιστώμενη δόση του εναιωρήματος Augmentin ES είναι 90/6,4 mg/kg/ημέρα χορηγούμενα σε δύο διαφορετικές δόσεις ανά 12ωρο επί 10 ημέρες. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN SR (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 16:1

Το Augmentin με αναλογία 16:1 αναπτύχθηκε και μελετήθηκε για συγκεκριμένες ενδείξεις σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω, για τους οποίους απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης σε σχέση με το κλαβουλανικό οξύ. Οι συστάσεις δοσολογίας για το Augmentin SR υποστηρίζονται από αναλυτικά δεδομένα κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Το Augmentin SR διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση λοιμώξεων, ιδίως σε χώρες και περιοχές με υψηλά επίπεδα ανθεκτικότητας στο *S. pneumoniae*. Ο ΚΑΚ εξέτασε το δοσολογικό σχήμα και ανέφερε ότι ο μηχανισμός αναστολής των βακτηριδιακών β-λακταμασών από το κλαβουλανικό οξύ διαφέρει από αυτόν της αμοξικιλίνης: ενώ η αμοξικιλίνη είναι ένας

παράγοντας με μεγάλη βακτηριδιοκτόνο δράση η οποία συνίσταται στην προσκόλλησή της σε μία ή περισσότερες πρωτεΐνες που δεσμεύουν πενικιλίνη (PBP) και συμμετέχουν στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, το κλαβουλανικό οξύ είναι ανταγωνιστικός μη αναστρέψιμος αναστολέας ορισμένων ενδοκυτταρικών βακτηριδιακών β-λακταμασών ο οποίος αποτρέπει την αδρανοποίηση της αμοξικιλίνης από τα ένζυμα αυτά. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματική εκκρίζωση των οργανισμών που παράγουν β-λακταμάσες από το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος εξαρτάται από την αποτελεσματική αρχική αναστολή των β-λακταμασών από το κλαβουλανικό οξύ. Επιπλέον, η δράση μετά την αναστολή των β-λακταμασών (PLIE) υποστηρίζει περαιτέρω το συμπέρασμα ότι η ανασταλτική δράση του κλαβουλανικού οξέος κατά των β-λακταμασών εξακολουθεί να υφίσταται για πολύ καιρό αφότου το κλαβουλανικό οξύ έχει εξαφανιστεί εντελώς από τον ορό. Οι κλινικές μελέτες της πνευμονίας της κοινότητας και της οξείας εξάρσης χρόνιας βρογχίτιδας επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του Augmentin SR στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από *H. influenzae* και *M. Catarrhalis* που παράγουν β-λακταμάσες. Ο ΚΑΚ θεώρησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι το δοσολογικό σχήμα του Augmentin SR περιέχει επαρκή ποσότητα κλαβουλανικού οξέος για την πλήρη προστασία από τις β-λακταμάσες των *H. influenzae* και *M. Catarrhalis*. Η CHMP συμφώνησε ότι η δόση 125 mg κλαβουλανικού οξέος δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για την αναστολή των β-λακταμασών των *H. influenzae* και *M. Catarrhalis*.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 5:1

Η χειρουργική προφύλαξη με ενδοφλεβίως χορηγούμενο Augmentin πρέπει να στοχεύει στην προστασία του ασθενούς κατά την περίοδο του κινδύνου λοίμωξης. Σε περίπτωση σαφών κλινικών ενδείξεων λοίμωξης κατά την επέμβαση, απαιτείται μετεγχειρητικά συνήθης κύκλος ενδοφλέβιας ή από το στόμα θεραπείας. Η CHMP συμφώνησε να αποσύρει τη μνεία περί προσθήκης μόνο αμοξικιλίνης στην αναλογία 5:1, καθώς τα σκευάσματα με αναλογία 10:1 προβάλλουν ως κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις. Ο ΚΑΚ πρότεινε ως κατάλληλη σε ορισμένα κράτη μέλη συχνότητα χορήγησης μεγαλύτερη από τρεις φορές την ημέρα (ανά 8ωρο), ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης ή τη χειρουργική διαδικασία. Η CHMP διαφώνησε επειδή ο περιορισμός του τρις ημερησίως βασίζεται στη μέγιστη δόση κλαβουλανικού οξέος της οποίας δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση χωρίς σαφή επιστημονικά στοιχεία.

Αναθεωρήθηκε η ανά δωδεκάωρο δόση για την αναλογία 5:1 στο πλαίσιο της θεραπείας λοιμώξεων, και στην πλειονότητα των κλινικών μελετών αξιολογήθηκε το δοσολογικό σχήμα τρις ημερησίως. Επιπλέον, η χορήγηση της αναλογίας 5:1 σε ενήλικες ($\geq 40\text{kg}$) δύο φορές την ημέρα δεν παρέχει την κατάλληλη ΦΚ/ΦΔ και δεν έχουν προσδιοριστεί οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για ενδοφλέβια δόση 1,2 g. Για δόση όμως 1,1 g αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος χορηγούμενη ενδοφλεβίως τρεις φορές την ημέρα, σημειώθηκε χρόνος υπέρβασης της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης ($T > \text{MIC}$) κατά το 40% του διαστήματος μεταξύ δόσεων για παθογόνα με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση έως και 4 $\mu\text{g/mL}$. Συνεπώς, ένα δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως δεν θα επιτύχανε ενδεχομένως τον στόχο ΦΚ/ΦΔ που απαιτείται για την εκκρίζωση παθογόνων με υψηλότερες ανασταλτικές συγκεντρώσεις. Δεδομένου ότι τα παθογόνα με υψηλότερες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις τείνουν να επικρατούν περισσότερο σε ασθενείς με σοβαρότερες λοιμώξεις, ένα ενδοφλέβιο σχήμα δις ημερησίως θα είχε ενδεχομένως υποδεέστερα αποτελέσματα. Τέλος, αναθεωρήθηκε η παιδιατρική δόση για την αναλογία 5:1, καθώς δεν συνιστώνται ενδοφλέβιες δόσεις κλαβουλανικού οξέος μεγαλύτερες από 5 mg/kg και η παράγραφος 4.2 περιλαμβάνει ήδη κείμενο που συνιστά τη χρήση διαφορετικών περιεκτικοτήτων όταν χρειάζονται υψηλότερες δόσεις αμοξικιλίνης.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ AUGMENTIN (ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ) ΜΕ ΑΝΑΛΟΓΙΑ 10:1

Η χειρουργική προφύλαξη με ενδοφλεβίως χορηγούμενο Augmentin πρέπει να στοχεύει στην προστασία του ασθενούς κατά την περίοδο του κινδύνου λοίμωξης. Σε περίπτωση σαφών κλινικών ενδείξεων λοίμωξης κατά την επέμβαση, απαιτείται μετεγχειρητικά συνήθης κύκλος ενδοφλέβιας ή από το στόμα θεραπείας. Βάσει της επιχειρηματολογίας για απόσυρση της μνείας περί προσθήκης μόνο αμοξικιλίνης στην αναλογία 5:1, προστέθηκαν πληροφορίες σχετικά με την αύξηση της δόσης

κλαβουλανικού οξέος. Αναθεωρήθηκε η συχνότητα χορήγησης διότι δεν πρέπει να υπερβαίνει τις τρεις φορές ημερησίως (ανά 8ωρο), βάσει της μέγιστης δόσης κλαβουλανικού οξέως της οποίας δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση χωρίς σαφή επιστημονικά στοιχεία. Κατ' αναλογία προς την προηγηθείσα συζήτηση σχετικά με την ανά 12ωρο δόση, η CHMP τροποποίησε αντιστοίχως τη δοσολογία για την ενδοφλεβίως χορηγούμενη αναλογία 10:1.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ να συμπεριλάβει στην ΠΧΠ αρκετών σκευασμάτων Augmentin διατύπωση σχετικά με τη δυνατότητα αντικατάστασης της ενδοφλέβιας θεραπείας με θεραπεία από το στόμα για μια σειρά ενδείξεων, εξέφρασε όμως τη γνώμη ότι η αντικατάσταση αυτή δεν περιορίζεται σε συγκεκριμένες ενδείξεις και δεν είναι εφικτή για όλες τις ενδείξεις. Επιπλέον, η αντικατάσταση ενδοφλέβιας θεραπείας με θεραπεία από το στόμα για το Augmentin 14:1 (ES) και 16:1 (SR) θεωρήθηκε πολύτιμη επιλογή αντικατάστασης της ενδοφλέβιας θεραπείας στην περίπτωση ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae* τα οποία είναι, ή θεωρούνται ότι είναι, ο αιτιολογικός παράγοντας και σε περίπτωση που απαιτείται συνέχιση της θεραπείας με Augmentin από το στόμα. Ως εκ τούτου, η CHMP ενέκρινε για όλα τα σκευάσματα Augmentin που χορηγούνται ενδοφλεβίως την ακόλουθη διατύπωση:

«Η θεραπεία με Augmentin μπορεί να ξεκινά με τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκευάσματος και να ολοκληρώνεται με κατάλληλο σκεύασμα από το στόμα, ανάλογα με το ό,τι ενδείκνυται για τον εκάστοτε ασθενή».

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Σε ό,τι αφορά τη νεφρική ανεπάρκεια, η δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη ΦΚ της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, υποδεικνύει μείωση στη νεφρική κάθαρση αμφοτέρων των φαρμάκων η οποία είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της αμοξικιλίνης απ' ό,τι στην περίπτωση του κλαβουλανικού οξέος. Ο ΚΑΚ εκτιμά πως για θεραπευτικά σχήματα στο πλαίσιο των οποίων χορηγούνται ενδοφλεβίως οι αναλογίες 7:1, 8:1 και 10:1 δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση σύστασης δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (<30 mL/min). Αντιθέτως, οι συνταγογράφοι τείνουν να χρησιμοποιούν την αναλογία 4:1 για την οποία έχει γίνει εκτενής αναφορά στη βιβλιογραφία σχετικά με τα θεραπευτικά επίπεδα του κλαβουλανικού οξέος. Ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε επίσης ότι η δοσολογία για την αναλογία 4:1 σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται ευρέως σε ολόκληρη την ΕΕ. Σε ό,τι αφορά την ηπατική ανεπάρκεια, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις συστάσεις δόσης. Στους συνταγογράφους συνιστάται να χορηγούν δόσεις με προσοχή και να παρακολουθούν την ηπατική λειτουργία ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στην παράγραφο 4.4 συμπεριλήφθηκε για όλα τα σκευάσματα κείμενο σύμφωνα με το οποίο το Augmentin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Στην παράγραφο των αντενδείξεων της ΠΧΠ ορίζονται οι περιπτώσεις στις οποίες το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται στον ασθενή για λόγους ασφαλείας. Οι αναφερόμενες αντενδείξεις ισχύουν για όλες τις αναλογίες Augmentin. Διερευνήθηκαν ειδικότερα οι αντενδείξεις που αφορούν τη μονοπυρήνωση, τη σοβαρή ηπατική βλάβη ή ανεπάρκεια, την παρουσία ασπαρτάμης στο πόσιμο εναιώρημα και την υπερευαισθησία στην αμοξικιλίνη, στο κλαβουλανικό οξύ ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Η CHMP έκρινε ακατάλληλη και άνευ λόγου περιοριστική μια αντένδειξη για όλες τις β-λακτάμες, η οποία πιθανώς αποκλείει τη χορήγηση αρκετών β-λακταμών σε ασθενείς που θα μπορούσαν να τις λάβουν με ασφάλεια. Για τη διευθέτηση του συγκεκριμένου ζητήματος εγκρίθηκε η συμπερίληψη των ακόλουθων διατυπώσεων στην ΠΧΠ:

«Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε όλες τις πενικιλίνες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Ιστορικό σοβαρής άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξίας) σε άλλον παράγοντα β-λακτάμης (π.χ. κεφαλοσπορίνη, καρβαπενέμη ή μονοβακτάμη).

Ιστορικό ίκτερου/ηπατικής ανεπάρκειας λόγω αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8)».

Τμήμα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παρούσα παράγραφος περιέχει αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις περιπτώσεις και τις ειδικές ομάδες ασθενών στις οποίες το Augmentin πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για όλα τα σκευάσματα Augmentin ισχύουν οι ίδιες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, εκτός από μια σειρά ειδικών διατυπώσεων ανά σκεύασμα, όπως διατυπώσεις ειδικά για την ενδοφλέβια χορήγηση οι οποίες αναφέρονται ειδικά στο περιεχόμενο νατρίου και καλίου του Augmentin. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν τα δεδομένα για τη νεφρική ανεπάρκεια, την κρυσταλλουρία, την υπερανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων και την οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) και διατυπώθηκαν προτάσεις για εναρμονισμένη διατύπωση. Ο ΚΑΚ εξέτασε επίσης τις πρόσθετες διατυπώσεις εντός των ΠΧΠ ορισμένων κρατών μελών. Οι περισσότερες διατυπώσεις είχαν ήδη καλυφθεί από το προτεινόμενο εναρμονισμένο κείμενο ή στερούνταν τεκμηρίωσης. Συζητήθηκαν οι διατυπώσεις σχετικά με τη θεραπεία ηλικιωμένων (>60 ετών) ασθενών, η πιθανή επίδραση της αμοξικιλίνης σε μετρήσεις γλυκόζης, η δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δοκιμής αντιγόνου *Platelia Aspergillus* κατά τη θεραπεία. Εν ολίγοις, η CHMP ενέκρινε και εξέδωσε μια εναρμονισμένη διατύπωση για συμπερίληψη στις εναρμονισμένες ΠΧΠ.

4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αντενδείξεις ισχύουν για όλες τις αναλογίες Augmentin. Η αμοξικιλίνη, όπως και τα άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης, απεκκρίνεται ως επί το πλείστον διά της νεφρικής οδού και δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP450. Το κλαβουλανικό οξύ μεταβολίζεται μερικώς από το ήπαρ και απεκκρίνεται στην πλειονότητα του αμετάβλητο στα ούρα. Αντιστοίχως, οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, αν και επηρεάζουν τα επίπεδα έκαστου συστατικού σε σημαντικό βαθμό, δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η CHMP έλαβε υπόψη τη διεξοδική βιβλιογραφική έρευνα και τις αναλύσεις των διαθέσιμων δεδομένων που διενεργήθηκαν από τον ΚΑΚ και συμφώνησε με το κείμενο σχετικά με τα από το στόμα λαμβανόμενα αντιπηκτικά, αλλά ζήτησε από τον ΚΑΚ να συμπεριλάβει διατύπωση σχετικά με την αλληλεπίδραση με τη μεθοτρεξάτη. Η CHMP ενέκρινε ένα κείμενο με τη σαφή δήλωση ότι δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση προβενεσιδικού οξέος και Augmentin. Αξιολογήθηκε η επιστημονική βάση για τη συμπερίληψη διατύπωσης σχετικά με την αλληλεπίδραση με από το στόμα χορηγούμενα αντισυλληπτικά και διαπιστώθηκε έλλειψη στοιχείων σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ Augmentin και αντισυλληπτικών χορηγούμενων από το στόμα.

Παράγραφος 4.6 – Κύηση και γαλουχία

Οι πληροφορίες που παρέχονται στην παρούσα παράγραφο ισχύουν για όλες τις αναλογίες Augmentin. Αφού έλαβε υπόψη τις διεξοδικές αναλύσεις των εγκεκριμένων κειμένων και την προτεινόμενη διατύπωση, η CHMP έκρινε ότι η λήψη Augmentin πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση, εκτός εάν κρίνεται απαραίτητη από τον ιατρό, καθώς και ότι ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος μπορεί να λαμβάνεται κατά το θηλασμό μόνο μετά από αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τον θεράποντα ιατρό. Η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για συμπερίληψη στις εναρμονισμένες ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.7 - Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η CHMP έκρινε ότι ενδέχεται να εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες με όλες τις αναλογίες Augmentin και συμπεριέλαβε συστάσεις στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τα πρόσφατα έτη, ο ΚΑΚ ανέπτυξε μια προορατική διαδικασία για τον εντοπισμό ενδείξεων σχετικά με την ασφάλεια, η οποία περιλαμβάνει τη συνεχή εξέταση σημαντικών μεμονωμένων

περιπτώσεων, την εξέταση συγκεντρωτικών δεδομένων σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω της χρήσης δυσανάλογων αναλύσεων και την επισκόπηση δημοσιευμένης ιατρικής βιβλιογραφίας. Η CHMP ζήτησε τη χρήση δεδομένων σχετικά με τη συχνότητα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες συστάσεις της ΠΧΠ και εισηγήθηκε τη χρήση εισαγωγής που να περιγράφει τις συχνότητες. Η προφορική διατύπωση των συχνοτήτων πρέπει να συμμορφώνεται προς τα επικαιροποιημένα πρότυπα QRD και οι συχνότητες πρέπει να παρατίθενται σε πίνακα. Η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένο κείμενο για τη συγκεκριμένη παράγραφο.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Η CHMP συνέστησε τη συμπερίληψη των ακόλουθων διατυπώσεων στην εναρμονισμένη ΠΧΠ:

«Συμπτώματα και ενδείξεις υπερδοσολογίας

Ενδέχεται να εμφανιστούν γαστρεντερικά συμπτώματα και διαταραχή της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών. Έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία αμοξικιλίνης η οποία οδηγεί, ενίοτε, σε νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδέχεται να εμφανιστούν σπασμοί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σε όσους λαμβάνουν υψηλές δόσεις.

Έχει αναφερθεί κατακρήμνιση αμοξικιλίνης σε καθετήρες κύστεως, κυρίως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων. Η βατότητα πρέπει να ελέγχεται τακτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιμετώπιση δηλητηρίασης

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, με ιδιαίτερη προσοχή στην ισορροπία νερού/ηλεκτρολυτών.

Η αμοξικιλίνη/το κλαβουλανικό οξύ μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση».

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η παρούσα παράγραφος είναι ιδιαίτερος σημαντική για τους αντιβακτηριδιακούς παράγοντες. Ο ΚΑΚ επικαιροποίησε τις ΠΧΠ του Augmentin σύμφωνα με τις οδηγίες της CHMP σχετικά με την ανάπτυξη αντιβακτηριδιακών παραγόντων. Διατυπώθηκαν προτάσεις για κάθε επιμέρους παράγραφο («Τρόπος δράσης» και «Μηχανισμοί ανθεκτικότητας», «Σχέση ΦΚ/ΦΔ» και «Όρια ευαισθησίας»). Τα όρια ευαισθησίας της EUCAST πρέπει να χρησιμοποιούνται ακριβώς όπως έχουν διατυπωθεί από την EUCAST και οι καταστάσεις με τα παθογόνα για όλα τα σκευάσματα περιορίστηκαν σε παθογόνα που είναι σημαντικά για τις εναρμονισμένες ενδείξεις. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση προκειμένου να δηλωθεί ότι αναλογίες Augmentin ES (14:1) και SR (16:1) μπορούν να χρησιμοποιούνται για τις εγκεκριμένες ενδείξεις με σκοπό την αντιμετώπιση στελεχών *S. pneumoniae* με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη.

*«Το συγκεκριμένο σκεύασμα του συνδυασμού αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών *S. pneumoniae* μόνο για τις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.1)».*

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο ΚΑΚ συζήτησε τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για όλα τα υφιστάμενα σκευάσματα Augmentin, ομαδοποιημένα ανά αντίστοιχη αναλογία. Τα δεδομένα αυτά αποτελούν τη βάση των αντίστοιχων παραγράφων στις προτεινόμενες εναρμονισμένες ΠΧΠ. Επίσης, παρουσιάστηκαν συνοπτικά οι

ιδιότητες απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ADME) της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος όταν χορηγούνται μόνα τους και σε συνδυασμό. Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ. Εν ολίγοις, η CHMP ενέκρινε και εξέδωσε μια εναρμονισμένη διατύπωση για συμπερίληψη στις εναρμονισμένες ΠΧΠ.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η CHMP έλαβε υπόψη την παρουσίαση και τη σύνοψη από τον ΚΑΚ των διαφόρων διαθέσιμων δεδομένων της παρούσας παραγράφου και ενέκρινε και εξέδωσε ένα εναρμονισμένο κείμενο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Οι παράγραφοι 1, 2 και 3 πρέπει να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Ομοίως, οι παράγραφοι 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 και 6.5 πρέπει να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Όσον αφορά την παράγραφο 6.6, «Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις» για την απόρριψη πλεονάζοντος υλικού.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ

Οι προτεινόμενες αλλαγές στις ΠΧΠ ενσωματώθηκαν επαρκώς στα φύλλα οδηγιών χρήσης, εφόσον ενδιέφεραν τους ασθενείς. Διενεργήθηκε πλήρης ποιοτικός έλεγχος των πληροφοριών προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε αντιστοίχως. Αξιολογήθηκε η δυνατότητα διάσπασης των δισκίων Augmentin SR για ευκολότερη κατάποση και έγινε αποδεκτή. Διεξήχθη πλήρης και περιεκτική δοκιμαστική ανάγνωση του φύλλου οδηγιών χρήσης από τους χρήστες και η CHMP έκρινε αποδεκτές τις δύο εκθέσεις της δοκιμής αναγνωσιμότητας που υποβλήθηκαν μαζί με τις εκθέσεις παρεκβολής.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,

- οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Augmentin και τις σχετικές ονομασίες (βλέπε παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.